

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. F. H. Dost

DER CIRCADIANE RHYTHMUS DES SERUMEISENS BEI KINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Ernst Werner
aus Langenhagen/Hannover

Gießen 1969

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. F. H. Dost

DER CIRCADIANE RHYTHMUS DES SERUMEISENS BEI KINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ernst Werner
aus Langenhagen/Hannover

Gießen 1969



Dekan : Professor Dr. H. Rettig
Referent : Priv.-Doz. Dr. E. Gladtko
Korreferent : Professor Dr. H. J. Dengler

Tag der mündlichen Prüfung : 27. Oktober 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Fragestellung	3
2. METHODIK	5
2.1 Einführung	5
2.2 Serumeisen-Tagesschwankungen	5
2.21 Serumeisenprofile über 24, 48 und drei mal 24 Stunden	5
2.22 Prüfung der Altersabhängigkeit der Serumeisen-Tagesschwankung	6
2.3 Intravenöse Eisenbelastung zur Bestimmung der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens	6
2.4 Die Serumeisenbestimmung	10
2.5 Die Blutentnahme	14
3. ERGEBNISSE	15
3.1 Vorbemerkung	15
3.2 Serumeisen-Tagesschwankungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern	20
3.21 Tagesperiodische Schwankungen des Serum- eisens bei Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren	20
3.22 Tagesperiodische Schwankungen des Serum- eisens bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 7 bis 24 Monaten	23
3.23 Tagesperiodische Schwankungen des Serum- eisens bei Säuglingen im Alter von ein bis sechs Monaten	26

	Seite
3.24 Tagesperiodische Schwankungen des Serum- eisens bei Säuglingen im Alter bis zu 30 Tagen	36
3.3 Die Stoffwechselstandardgrößen des Eisens zu verschiedenen Tageszeiten	40
3.31 Wechselwirkung zwischen Stoffwechselstandard- größen des Eisens und der Serumeisen- konzentration bei Erwachsenen	43
3.32 Wechselwirkung zwischen Stoffwechselstandard- größen des Eisens und der Serumeisen- konzentration bei Säuglingen	45
4. DISKUSSION	49
4.1 Tagesschwankungen von Blutbestandteilen im allgemeinen	49
4.2 Tagesschwankungen des Serumeisens	51
4.21 Vorliegendes Schrifttum über Serumeisen- Tagesschwankungen bei Erwachsenen	52
4.22 Vorliegendes Schrifttum über Serumeisen- Tagesschwankungen bei Kindern	54
4.23 Eigene Untersuchungsergebnisse bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern	56
4.3 Tagesschwankungen von Stoffwechselaktivitäten nach dem Schrifttum	58
4.4 Tagesschwankungen des Eisenstoffwechsels nach dem Schrifttum	60
4.5 Eigene Untersuchungsergebnisse bei Erwachsenen und Säuglingen	62
5. ZUSAMMENFASSUNG	64
6. LITERATURVERZEICHNIS	67

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die unbelebte, besonders aber die lebende Natur folgen in ihren Abläufen weitaus seltener dem Prinzip der Kontinuität, als vielmehr Schwankungen rhythmischer oder periodischer Art (41, 50). Man denke an die Eiszeiten in der Erdentwicklung, an den Jahresrhythmus, den ständigen Wechsel zwischen Ebbe und Flut, nicht zuletzt an die augenfälligste aller rhythmischen Schwankungen, an Tag und Nacht. Das Pendel der Uhr, die Stimmgabel, Flügel des Vogels und Flossen des Fisches, das Herz des Meerschweinchens wie das des Menschen "schwingen" rhythmisch. Ein ganzer Katalog weiterer Beispiele ließe sich wohl mühelos hier anfügen.

Für uns von Interesse sind rhythmisch bzw. periodisch verlaufende Prozesse im Bereich des Lebendigen. Erinnerung sei an die Fortbewegung von Lebewesen, die nach MACH (1906, 52) notwendig rhythmisch mit Hilfe von Gliedmaßen erfolgen muß, da im Tierleib keine kontinuierliche Rotation möglich sei. BLASIUS hält den Rhythmus für die allgemeinste Lebenserscheinung, an der alle Lebewesen teilhaben (6) und BETHE gelangt in seiner "Allgemeinen Physiologie" (1952, 5) zu der Schlußfolgerung, "daß man Rhythmizität und Periodizität zu den Grundeigenschaften der lebenden Substanz rechnen kann". "Von dieser Feststellung", so schreibt ASCHOFF, "ist nur ein kleiner Schritt zu der Hypothese, daß Leben ohne rhythmische Prozesse undenkbar sei" (2).

Ausgehend von solchen Überlegungen entwickelte sich die moderne biologische Rhythmusforschung, deren Exponenten - etwa FRÖHLICH (21), BÜNNING (7, 8), BETHE (4, 5), JORES (49, 50), MENZEL (54, 55, 56, 57, 58), ASCHOFF (2, 3) - um die Lösung der Frage nach der Entstehung biologisch-rhythmischer Vorgänge bemüht waren. Zentrales Interesse bean-

spruchte hierbei das Problem, ob diese rein endogen bedingt seien, d. h. aus sich heraus schwingen, oder ob man exogene auslösende Faktoren, wie den bereits erwähnten Jahres-, Monats- und Tagesrhythmus dafür verantwortlich machen könne (2). Heute weiß man, daß sowohl endogene als auch exogene Faktoren für die Entstehung der verschiedensten biologischen Rhythmen in Betracht zu ziehen sind (2, 4, 49, 50). ASCHOFF differenziert zwischen hochfrequenten (Hirnaktionsströme, Puls, Atmung, Darmtätigkeit) und niederfrequenten Rhythmen mit Periodenlängen von mehreren Stunden, Monaten oder Jahren (Körpertemperatur, Ovarialcyclus, Schwankungen der Populationsdichte). Die hochfrequenten Rhythmen hält er für ausschließlich endogen bedingt, da sie mit Periodenlängen verlaufen, "für die die natürliche Umwelt keine Korrelate" aufzuweisen habe. Das bedeutet, "daß diese Rhythmen dem Organismus und seinen Funktionen nicht von außen aufgeprägt sein können; ihre Ursachen sind vielmehr in Eigenschaften des Protoplasmas selbst zu suchen". Im Gegensatz zu diesen hält ASCHOFF für die niederfrequenten biologischen Vorgänge den Ausdruck "Periodik" als eher angebracht, da sie in der Regel eine enge Beziehung zur Jahres-, Monats- und Tagesrhythmik aufweisen. Er ist der Auffassung, daß für die letztgenannten biologischen Periodizitäten die Umwelt-Rhythmen als "Zeitgeber" fungieren, d. h. die Spontanfrequenz der biologischen Schwankungen wird mit der Periodik der Umwelt, dem Tag-Nacht-Wechsel, der Monats- und Jahresrhythmik synchronisiert (2).

In der modernen biologischen Rhythmusforschung sind diese umweltsynchronen endogenen Periodizitäten eingehend untersucht und beschrieben worden (2, 3, 4, 5, 10, 49, 50, 56, 57, 60). Dabei stellte sich heraus, daß die mit dem Tag-Nacht-Wechsel mehr oder weniger synchron verlaufenden biologischen Schwankungen am häufigsten in Erscheinung treten (50). HALBERG bezeichnete 1959 diese endogenen zeitlichen

Strukturen deshalb als "Circadian-Periodik" (von circa = herum, dies = Tag) (34).

Im Bereich der Humanmedizin sind heute für über 40 Körperfunktionen tagesperiodische Schwankungen nachgewiesen (JORES 1935, 49; HALBERG 1953, 33; MENZEL 1942, 54; 1947, 55; 1962, 58). Am längsten bekannt ist der Rhythmus der Körpertemperatur mit einem Minimum in den frühen Morgenstunden gegen 4 Uhr und einem Maximum nachmittags gegen 17 bis 18 Uhr (50). MENZEL untersuchte die Rhythmik des Blutkreislaufes und stellte fest, daß Herzschlag und Blutdruck ein der Körpertemperatur analoges Verhalten zeigen (54). Für die Tätigkeit innerer Organe, wie Leber (FORSGREN, 20, GERRITZEN, 22 und HOLMGREN und NAUMANN, 43), Magen (HENNING und NORPOTH, 42) und Pankreas (HOLMGREN und NAUMANN, 43) konnten ebenfalls tagesperiodische Schwankungen nachgewiesen werden. GERRITZEN (23) fand nach eingehenden Untersuchungen, daß bei völlig gleichmäßiger Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr das Minimum der Harnausscheidung in den frühen Morgenstunden liege, das Maximum am Vormittag und ein weiterer Gipfel nachmittags. Bekannt sind ferner tagesperiodische Schwankungen des Serumeisen-Gehaltes, die von HEMMELER (40), WETZEL (73), SCHÄFER und BOENECKE (64, 65, 66), VAHLQUIST (72), THEDERING jr. (71) und in jüngster Zeit von STAMM (70) nachgewiesen und beschrieben wurden. Dem Circadian-Rhythmus des Serumeisens liegen Untersuchungen zugrunde, die in der Regel an Erwachsenen durchgeführt wurden.

1.2 Fragestellung

Es ist evident, daß der Eisenstoffwechsel den Pädiater in besonderem Maße interessiert. Die Frage lag auf der Hand, ob, und wenn, in welcher Form ein 24-Stunden-Rhythmus des Serumeisens im kindlichen Organismus nachgewiesen werden

kann, und ob möglicherweise eine Abhängigkeit dieser Rhythmik vom Lebensalter besteht.

SCHÄFER und BOENECKE konnten 1949 nach kontinuierlicher Registrierung des Serumeisenwertes um 8, 11, 16, 18, 20 und 24 Uhr bei zehn Kindern einen Tagesrhythmus mit statistisch gesichertem Minimum in den späten Nachmittags- und frühen Abendstunden und einem Maximum gegen 8 Uhr früh nachweisen. Die Amplitude betrug im Durchschnitt $54 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (65). MAURER verifizierte 1952 anhand von drei Probeentnahmen, um 8, 14 und 20 Uhr, bei 49 Kindern im Alter von 3 bis 13 Jahren ebenfalls einen echten Tagesrhythmus des Serumeisens mit Maxima und Minima zu etwa den gleichen Tageszeiten (53).

Ohne die Ergebnisse der genannten Autoren in Zweifel ziehen zu wollen, schien es angezeigt, das Thema erneut aufzugreifen und mittels modernerer Untersuchungsmethoden und häufigerer Probeentnahmen den Circadian-Rhythmus, d. h. den 24-Stunden-Rhythmus des Serumeisens bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern einer kritischen Prüfung zu unterziehen und gegebenenfalls zu versuchen, den Mechanismus der Schwankung durch Untersuchung des Eisenumsatzes mit Hilfe der intravenösen Eisenbelastung zu verschiedenen Tageszeiten experimentell zu klären.

2. METHODIK

2.1 Einführung

Untersucht wurden hinsichtlich des Eisenstoffwechsels gesunde Kinder aus dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Gießen sowie neun gesunde Männer im Alter von 20 bis 27 Jahren. Die registrierten Serumeisenprofile über einen Zeitraum von 24 Stunden und die durchgeführten intravenösen Eisenbelastungen teilen sich unter den Probanden wie folgt auf: an insgesamt 75 Säuglingen, Kleinkindern und Kindern im Alter von acht Tagen bis zu 13 Jahren wurden 133 Serumeisen-Tagesprofile geschrieben. Die zum Vergleich erforderlichen Ergebnisse für Erwachsene sind Arbeiten von THEDERING jr. (71), VAHLQUIST (72), WETZEL (73), HØYER (48), HEMMELER (40), H. RUCKSTUHL (62) und STAMM (70) entnommen. Zur Untersuchung des Eisenstoffwechsels wurden bei neun Erwachsenen und 16 Säuglingen je zwei intravenöse Eisenbelastungen durchgeführt. Die eine erfolgte jeweils vormittags, die andere nachts.

2.2 Serumeisen-Tagesschwankungen

2.21 Serumeisenprofile über 24, 48 und drei mal 24 Stunden

Zur Registrierung der Tagesschwankung des Serumeisens wurde um 8 Uhr morgens beginnend über 24 Stunden in dreistündigen Abständen Kapillarblut aus der Fingerbeere bzw. bei Säuglingen aus der Ferse entnommen und in der Regel innerhalb von 24 Stunden analysiert.

Um zu klären, ob die circadiane Periodik regelmäßig und reproduzierbar abläuft, wurde bei 20 Säuglingen und Kleinkindern die Untersuchung auf 48 Stunden ausgedehnt. Dem gleichen Zweck diente bei einer weiteren Gruppe die Be-

stimmung von drei Tagesperioden in ein- bis zweitägigem Abstand.

2.22 Prüfung der Altersabhängigkeit der Serumeisen-Tageschwankung

Zur Prüfung der Altersabhängigkeit der Serumeisen-Tageschwankungen empfahl sich eine Unterteilung der Probanden in vier verschiedene Altersgruppen. Diese Differenzierung erfolgte in Anlehnung an die von RIND, GLADTKE und DOST angegebenen vier Phasen des Eisenstoffwechsels im Laufe der Kindheit (61). Auf die erste Gruppe entfielen Säuglinge im Alter bis zu 30 Tagen, auf die zweite Säuglinge zwischen ein und sechs Monaten. Die dritte Gruppe umfaßte Säuglinge und Kleinkinder zwischen 7 und 24 Monaten und die vierte Kinder im Alter von 2 bis 14 Jahren.

2.3 Intravenöse Eisenbelastung zur Bestimmung der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens

Die Bestimmung der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens, von denen für die vorliegende Fragestellung vor allem die Eliminationshalbwertszeit (t_{halb}) und der Transfer (T_f) von Interesse sind, erfolgte nach dem DOST'schen Verfahren (14, 15, 16, 17, 26, 28, 61) durch Störung des Eisen-Fließgleichgewichtes (steady state, c^*) mittels einmaliger intravenöser Eisenbelastung. Der Proband erhielt eine genau abgemessene Menge von etwa 70 μg Ce-Ferro (Nordmark-Werke, G.m.b.H.) pro kg Körpergewicht zügig intravenös injiziert. Vor und fünfmal nach der Injektion wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere bzw. Ferse zur Bestimmung der Eisenkonzentration entnommen. Die Blutentnahmen nach der Injektion erfolgten in Zeitabständen von etwa 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten unter Notierung des genauen Zeitpunktes der Entnahme. Die ermittelten Serumeisenwerte (c_t) ergaben

eine Konzentrationsverlaufskurve, die sich allmählich dem Fließgleichgewicht wieder nähert. Zur Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen ist diese Kurve der gesetzten Störung des Fließgleichgewichtes ausschlaggebend. Das bedeutet, daß von den post injectionem bestimmten Konzentrationen (c_t) jeweils der Wert im steady state (c^*) abgezogen werden muß. Die so ermittelten Werte ($c_t - c^*$) werden gegen die Zeit in ein halblogarithmisches Raster eingetragen. Sie lassen sich in der Regel ohne Zwang durch eine Gerade miteinander verbinden, die bis zur Zeit $t = 0$ verlängert die fiktive Anfangskonzentration des Serumeisens ($c_0 - c^*$) ergibt. Die Eliminationshalbwertszeit läßt sich durch Abgreifen direkt graphisch ermitteln und damit die Turnover-Konstante (Transfer-Konstante) k_2 nach der Gleichung

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{\text{halb}}} \quad (1)$$

berechnen. Der Transfer als die zweite wichtige Stoffwechselstandardgröße wird nach der Gleichung

$$Tf = \frac{D \cdot c^* \cdot k_2}{c_0 - c^*} \quad (2)$$

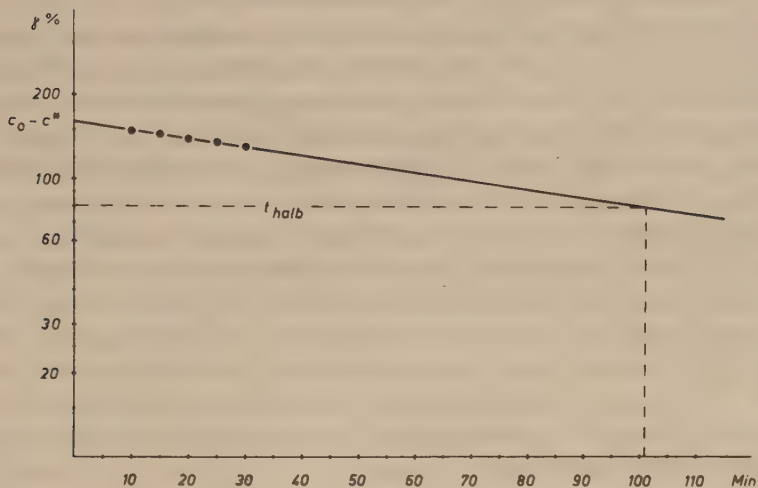
errechnet, deren Ableitung den zitierten Arbeiten von DOST (14, 15, 16, 17, 61) zu entnehmen ist.

"Transfer" ist ursprünglich eine Definition aus der Kompartimentenlehre. Man versteht darunter die je Zeiteinheit zwischen zwei (oder mehr) miteinander kommunizierenden Kompartimenten eines Systems ausgetauschten Mengen eines bestimmten Stoffes. Faßt man nur eines von vielen Kompartimenten ins Auge, hier also den leicht austauschbaren

Eisenpool, so ist unter Eisentransfer nichts anderes zu verstehen, als die Eisenmenge, welche je Zeiteinheit diesen Pool verläßt oder auch in diesen eintritt, gleichgültig wohin oder woher.

Ein Versuchsprotokoll mit graphischer Darstellung und Berechnung soll im folgenden die Ermittlung der interessierenden Stoffwechselstandardgrößen des Eisens näher erläutern und veranschaulichen (Abb. 1, Tab. 1).

Patient : M Sch. Alter : 7 Monate
Gewicht : 7630 g
Dosis : 540 μ Fe



Nr	t	μ %	$c_t - c^*$
1	0'	50	—
2	10'	198	148
3	15'	194	144
4	20'	190	140
5	25'	186	136
6	30'	180	130

$$D/g = 0,0707 \mu/g$$

$$c^* = 50 \mu \%$$

$$c_0 - c^* = 160 \mu \%$$

$$t_{halb} = 102' = 1,7 \text{ h}$$

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{halb}} = 0,4 \text{ h}^{-1}$$

$$\tau f = \frac{D \cdot c^* \cdot k_2}{c_0 - c^*} = 0,0088 \mu/g/h$$

$$= 8,8 \mu/kg/h$$

Abb. 1 und Tabelle 1 : Intravenöse Eisenbelastung mit Meßwerten, graphischer Auswertung und Berechnung (Bezeichnungen siehe Text)

2.4 Die Serumeisenbestimmung

Die Serumeisenkonzentration wurde mittels der an den Mikrolitermaßstab adaptierten Bathophenanthrolinmethode bestimmt (9, 24, 25, 27). Mit Hilfe dieses Verfahrens war es möglich, Säuglingen und Kleinkindern Serumeisen-Tagesprofile über maximal drei mal 24 Stunden innerhalb von fünf Tagen zuzumuten, ohne einen nicht zu verantwortenden Blutverlust riskieren zu müssen. Im Mikrolitermaßstab ist für eine Doppelbestimmung 0,4 bis 0,6 ml Blut erforderlich, eine Menge, die unter Verwendung einer siliconhaltigen Salbe (Hemo-Lube) mittels eines Lanzettenstiches in die Fingerbeere bzw. Ferse unschwer zu gewinnen ist. Bei maximal 24 Entnahmen beträgt somit die Gesamtmenge an Kapillarblut etwa 14 ml, ein Volumen, das bei einem Säugling von 4000 g Körpergewicht und annäherungsweise 400 ml Blut 3,5 Prozent seines Gesamtblutvolumens ausmacht.

Das Prinzip der Eisenbestimmung beruht darauf, daß Fe-II-Ionen in saurer Lösung mit Bathophenanthrolin (4,7-Diphenyl-1,10-Phenanthrolin) eine rote Farbe ergeben. Sie ist der Eisenkonzentration proportional und somit zur photometrischen Bestimmung geeignet. Zur Lösung des Eisens aus seiner Eiweißbindung wird das Serum mit Salzsäure versetzt. Nach 30 Minuten folgt die Enteiweißung mit Trichloressigsäure unter Zusatz von Thioglykolsäure als starkem Reduktionsmittel. Nach Mischen wird zentrifugiert und der Überstand durch Zusatz von gesättigter Natrium-Acetatlösung auf ein pH von ungefähr 5 gepuffert. Durch Zugabe von Bathophenanthrolinlösung erhält man die Rotfärbung, deren Extinktion bei 546 nm photometrisch bestimmt wird.

Während der Durchführung der Analyse müssen Verunreinigungen durch Fremdeisen weitestgehend ausgeschlossen sein. Dies ist notwendige Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der Methode und die Aussagekraft einer jeden Serumeisenbestimmung. Sämtliche Reagenzien wurden daher mit eisenfreiem

Wasser, das durch zweimaliges Destillieren in einer eisenfreien Glasapparatur gewonnen wurde, angesetzt. Natrium-Acetat und Trichloressigsäure sind eisenfrei im Handel erhältlich. Alle zur Verwendung kommenden Glasgefäße und die zur Aufbewahrung der Reagenzien benutzten Polyäthylenflaschen wurden mindestens 24 Stunden lang mit 6 n Salzsäure behandelt und anschließend gründlich mit eisenfreiem Wasser gespült. Die zum Pipettieren benutzten selbstgefertigten Konstriktionspipetten aus Polyäthylen nach MATTENHEIMER (24) wurden nach jeder Bestimmungsreihe mittels 2 n Salzsäure gereinigt und ebenfalls mit eisenfreiem Wasser durchspült. Lediglich bei den zur Durchführung der Analyse verwendeten fabrikneuen Polyäthylen-Kunststoffröhrchen (0,4 Milliliter) des Beckman-Mikroliter-Systems erübrigte sich eine eingehende Reinigungsprozedur, da aufgrund wiederholter Kontrollen und in jahrelangem Gebrauch sich erwiesen hatte, daß diese Röhrchen nur selten Verunreinigungen durch Fremdeisen zeigen (unter 1000 weniger als 1 mal) (25). Als Zusatzgeräte kamen Ständer zum Aufbewahren der Polyäthylenröhrchen, Schüttelmaschine (Micromixer) und eine hochtourige Zentrifuge (Microfuge) des Beckman-Mikroliter-Systems zur Anwendung. Die Bestimmung der Extinktion schließlich erfolgte im Photometer Eppendorf mit Hilfe von Mikrodurchflußküvetten, die ein Volumen von 200 Mikrolitern und eine Schichtdicke von zehn Millimeter aufweisen. Vor und nach jeder Bestimmungsreihe wurden die Küvetten gründlich mit destilliertem Wasser gereinigt. Ferner war es angezeigt, sie täglich einmal mit einem Entspannungsmittel (Haemo-Sol) zu benetzen.

Es kamen folgende Reagenzien zur Anwendung:

0,75 n HCl: (Flasche Fixanal mit eisenfreiem Wasser auf 1000 ml auffüllen = 1 n; davon 75 ml auf 100 ml auffüllen = 0,75 n)

40 % Trichloressigsäure-Thioglykolsäuregemisch:
40 g Trichloressigsäure in etwa 80 ml eisenfreiem Wasser lösen
1,25 ml 80 % Thioglykolsäure, eisenfreies Wasser ad 100 ml

gesättigte Natrium-AcetatLösung:

zu etwa 150 g wasserfreiem, eisenfreiem Natrium-Acetat (E. Merck AG, Darmstadt) 100 ml eisenfreies Wasser geben.

0,02 % Bathophenanthrolinlösung:

20 mg Bathophenanthrolin-Disulfosäure-Dinatriumsalz in 100 ml eisenfreiem Wasser lösen.

Die Eisenfreiheit der oben angeführten Reagenzien wurde durch das Mitführen eines Reagenzien-Leerwertes (im Doppelansatz) bei jeder Bestimmungsserie laufend kontrolliert. In der Regel lag die Extinktion zwischen 0,005 und 0,015. Erreichte dieser Leerwert eine Extinktion von 0,025, so wurde die verunreinigte Lösung gesucht und verworfen. Als zusätzlicher Kontrollfaktor diente die regelmäßige Mitbestimmung eines industriellen Eisenstandards in eiweißhaltiger Lösung (Lab-Trol) ebenfalls jeweils im Doppelansatz.

Der Ablauf der Analyse im einzelnen gestaltete sich wie folgt:

0,100 ml Serum

0,035 ml 0,75 n HCl

schütteln, eine Minute zentrifugieren,
30 Minuten stehen lassen.

0,030 ml 40 % Trichloressigsäure + Thioglykolsäure

schütteln, vier Minuten zentrifugieren,
30 Minuten stehen lassen, davon

0,090 ml Überstand

0,060 ml gesättigte Natrium-Acetatlösung

schütteln, eine Minute zentrifugieren

0,090 ml 0,02 % Bathophenanthrolinlösung

schütteln, eine Minute zentrifugieren,
30 Minuten stehen lassen

Bestimmung der Extinktion bei 546 nm im Photometer Eppendorf.

Die Eichkurve wurde mit Mohr'schem Salz ($\text{FeSO}_4(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 + 6 \text{H}_2\text{O}$) wie folgt angefertigt:

Mohr'sches Salz (Molekulargewicht: 392,16) wurde mehrere Tage lang über Calciumchlorid im Exsikkator konstant getrocknet und davon eine Menge von 70,2 mg eingewogen, in etwa 4,0 ml 0,5 n Salzsäure gelöst und mit eisenfreiem Wasser auf 100,0 ml aufgefüllt. Es ergab sich eine Stammlösung mit einem Eisengehalt von genau 10,0 mg pro 100,0 ml. Von dieser Stammlösung wurden 10,0 ml mit eisenfreiem Wasser auf 100,0 ml aufgefüllt und damit eine Arbeitslösung von 1,0 mg Eisen pro 100,0 ml entsprechend 10,0 µg pro 1,0 ml hergestellt. Eine Verdünnungsreihe dieser Arbeitslösung wurde neben einem Reagenzien-Leerwert und einem industriellen Standard in eiweißhaltiger Lösung (Lab-Trol, Hersteller: Dade Reagents Inc.) jeweils in vierfachem Ansatz dem oben beschriebenen Analysengang unterzogen. Die nach Abzug des Leerwertes ermittelten Extinktionen wurden in ein Koor-

dinatensystem eingetragen. Sie ließen sich zwanglos durch eine Gerade verbinden, die den Nullpunkt des Rasters schneidet. Die Richtigkeit der Eichkurve bestätigte der mitgeführte industrielle Standard. Kontrollen der Eichkurve in größeren Zeitabständen führten regelmäßig zu identischen Ergebnissen.

Die statistischen Werte über Varianz- und Standardabweichung wurden der Arbeit von S. DOCTOR (Inaugural-Dissertation, Gießen, 1967, 12) , die sich der gleichen Methode bediente, entnommen. Es konnte nachgewiesen werden, daß bei Serienbestimmungen im normalen Konzentrationsbereich zwischen 50 und 180 μg pro 100 ml die Standardabweichung zwischen 2,4 und 0,8 Prozent des Meßwertes liegt. Damit war ein hohes Maß an Genauigkeit der Methode gewährleistet.

2.5 Die Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte aus dem Kapillargebiet, bei älteren Kindern aus der Fingerbeere, bei Säuglingen aus der Ferse. Nach Reinigung und Desinfektion der Haut mit Hospisept wurde eine siliconhaltige Salbe (Hemo-Lube) aufgetragen, um ein vorzeitiges Verkleben der Wundränder zu verhindern. Das Blut wurde direkt aus der Stichwunde in den Polyäthylen-Kunststoffröhrchen aufgefangen. Um einer Verunreinigung durch Fremdeisen vorzubeugen, wurde der erste Blutstropfen jeweils verworfen. Eine geringe Haemolyse stört die Serumeisenbestimmung nicht. Dies konnte durch wiederholte Doppelbestimmungen einer haemolytischen und einer nicht-haemolytischen Blutprobe bewiesen werden. Die Extinktionsdifferenz lag im Bereich der oben ermittelten Varianz- und Standardabweichung der Methode.

3. ERGEBNISSE

3.1 Vorbemerkung

Wie bereits eingangs erwähnt, wurden bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern im Alter von acht Tagen bis zu 13 Jahren insgesamt 133 Serumeisen-Tagesprofile geschrieben. Bei grober Durchsicht aller angefertigten Kurven ergab sich zunächst ein verwirrendes Bild der Regellosigkeit und Uneinheitlichkeit. Flach verlaufende Kurven, die kaum eine Schwankung erkennen ließen, fanden sich neben solchen, die deutlich Maximal- und Minimalwerte aufwiesen. Letztere wiederum zeigten keineswegs immer zur gleichen Tageszeit den Maximal- bzw. Minimalwert; vielmehr fand sich eine Gruppe mit morgendlich hohen Serumeisenwerten, die allmählich abfallend in den Abendstunden Tiefstwerte erreichten, während bei einer anderen Gruppe der Verlauf der Tagesschwankung eher spiegelbildlich gegensinnig war. Auch bezüglich der Phasenlänge der einzelnen Tagesschwankungen war das Bild durchaus nicht einheitlich. Perioden von 24 Stunden Länge wechselten mit solchen, die weniger als 24 Stunden betrugen, und wieder anderen, die allem Anschein nach über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden schwankten.

Betrachtete man die Gruppe von Säuglingen und Kleinkindern, bei denen Serumeisen-Tagesprofile über drei mal 24 Stunden innerhalb eines Zeitraumes von fünf bis sieben Tagen geschrieben worden waren, so verstärkte sich noch der Eindruck weitgehender Unregelmäßigkeit. Für ein und denselben Probanden fanden sich zwar häufig annähernd gleichförmig verlaufende Tagesprofile, dennoch war die Zahl derer, bei denen diese Übereinstimmung nicht anzutreffen war, so groß, daß Grund bestand, sie nicht als Ausbrecher zu vernachlässigen.

Als Ergebnis der Untersuchung fand sich bei oberflächlicher

Betrachtung ein bunt zusammengewürfeltes Konglomerat an Kurven, das dem Beobachter zunächst wenig Veranlassung hätte geben können, Gesetzmäßigkeiten ihrer Verläufe zu vermuten. So erbrachte denn auch die Mittelwertskurve aller 133 Serumeisen-Tagesprofile ein denkbar unbefriedigendes Resultat. Im nachfolgenden sind die Mittelwerte für die einzelnen über 24 Stunden sich verteilenden Entnahmezeiten tabellarisch zusammengefaßt und graphisch dargestellt (Tab. 2, Abb. 2).

Anzahl		Alter (Mo)	9	12	15	18	21	24	3	6
$\bar{x}$	133	17	107	105	104	98	95	96	96	97

Tabelle 2 : Mittelwerte der Serumeisen-Tagesprofile des Gesamtkollektivs in μg pro 100 ml

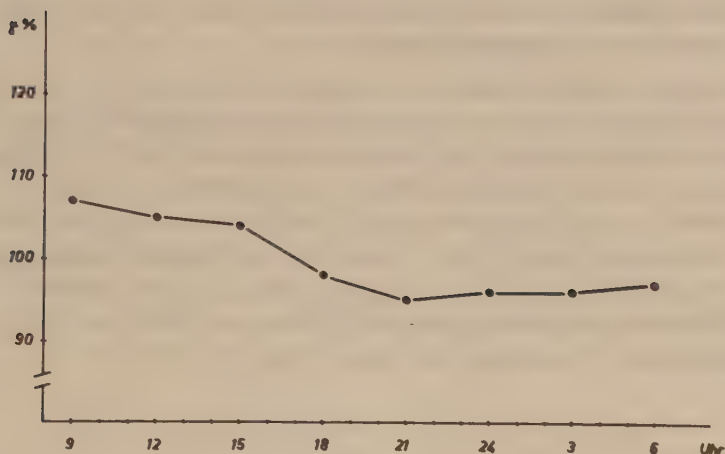


Abb. 2 : Mittelwertskurve der Serumeisen-Tagesprofile des Gesamtkollektivs

Die Kurve zeigt ein Maximum gegen 9 Uhr morgens, um dann kontinuierlich bis gegen 21 Uhr abends um $11 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf ein Minimum abzusinken. Anschließend erfolgt wieder eine geringe Steigung bis um 6 Uhr früh um $2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Diese nur angedeutete Serumeisen-Tagesschwankung erschien in zweifacher Hinsicht unzureichend und unglaublich zu sein. Nach den in der Literatur beschriebenen Serumeisen-Tagesschwankungen bei gesunden Erwachsenen (40, 48, 62, 70, 71, 72, 73), über deren Größe und Verlauf noch näher einzugehen sein wird, hätte man einen wesentlich ausgeprägteren Rhythmus für Kinder und Säuglinge erwarten können. Andererseits erschien bei Durchsicht der einzelnen Kurven die Zahl der Probanden, die eine, wenn auch nicht gleichförmige, so doch stets ausgeprägte Tagesschwankung des Serumeisens

zu erkennen gaben, weitaus größer zu sein als die Anzahl derer mit nur angedeutetem Tagesrhythmus. Die oben abgebildete Mittelwertskurve konnte allem Anschein nach das wahre Ergebnis nur verfälscht wiedergegeben haben.

Ein ähnlich unbefriedigendes Resultat erbrachte die Zusammenstellung der Kurven, auf denen die Serumeisenwerte eines Probanden jeweils über 48 Stunden kontinuierlich im Abstand von drei Stunden registriert waren. Auch hier schienen im Einzelfall deutliche, wenn auch nicht gleichförmig und mit dem Tag-Nacht-Wechsel stets synchron verlaufende Schwankungen des Serumeisens die Regel zu sein. Die im nachfolgenden tabellarisch zusammengestellten Mittelwerte und die graphische Darstellung befriedigen nur wenig (Tab. 3, Abb. 3).

Anzahl	Alter (No)	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	
$\bar{x}$	20	3,3	124	116	116	109	108	106	101	103	103	110	111	98	86	94	86	90

Tabelle 3 : Mittelwerte der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile von 20 Probanden des Gesamtkollektivs in μg pro 100 ml

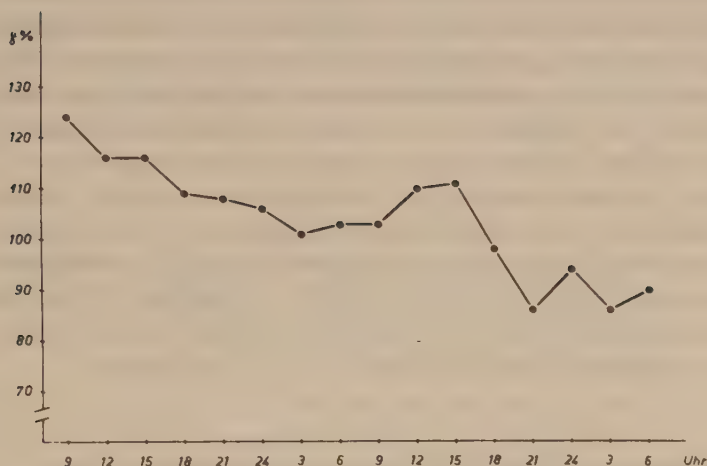


Abb. 3 : Mittelwertskurve der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile von 20 Probanden des Gesamtkollektivs

In andeutungsweise sinusförmigem Verlauf fällt die Kurve am ersten Tag auf ein Minimum bei 3 Uhr nachts, um dann allmählich wieder anzusteigen und ein neues Maximum in den Mittagsstunden des folgenden Tages zu erreichen. Es folgt ein starker Abfall bis gegen 21 Uhr, dann jedoch keine erneute nennenswerte Umkehr der Verlaufsrichtung. Der Ausgangswert von 124 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ wird während der 48 Stunden in keiner Phase kontinuierlich angestrebt, geschweige denn erreicht. Des weiteren erschien uns die geringe Höhe der Amplitude in der dargestellten Mittelwertskurve die tatsächlichen Verhältnisse mit weitaus stärkeren Schwankungen in der überwiegenden Mehrzahl der Einzelkurven nur unzureichend wiederzugeben.

Erst die Unterteilung aller untersuchten Säuglinge, Kleinkinder und Kinder in die bereits eingangs erwähnten, von RIND, GLADTKE und DOST (61) angegebenen vier Altersgruppen wie auch die kritische Analyse der einzelnen Tagesprofile innerhalb dieser Altersgruppen unter Berücksichtigung der Häufigkeit von Maximalwerten zu den verschiedenen Tageszeiten sollten in Form von Mittelwertskurven Ergebnisse bringen, die sich zwanglos in einen Rahmen einfügen lassen, der einerseits eine vergleichende Gegenüberstellung zu anderen bereits beschriebenen tagesperiodischen Schwankungen im Säuglings- und Kindesalter zuläßt, andererseits die Verbindung herstellt zu den im Erwachsenenalter untersuchten und beschriebenen Tagesschwankungen des Serumeisens.

3.2 Serumeisen-Tagesschwankungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern

3.21 Tagesperiodische Schwankungen des Serumeisens bei Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren

Die Altersgruppe der Kinder von 2 bis 14 Jahren umfaßt insgesamt 20 Probanden. Das Studium der Einzelkurven ergab, daß die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Kinder einen deutlich ausgeprägten Tagesrhythmus des Serumeisens aufwies. Der Verlauf der Einzelschwankungen, d. h. die Richtung der Steigung der einzelnen Kurven zu bestimmten Tageszeiten war jedoch nicht identisch. Etwa zwei Drittel der Probanden zeigten gegen 12 Uhr mittags hohe Serumeisenwerte, die während der Nachmittags- und Abendstunden kontinuierlich abfielen und nachts gegen 24 Uhr ein Minimum erreichten. Es folgte eine Umkehr der Steigung: nach zunächst mäßigem, dann jedoch steilem Anstieg wurden morgens gegen 9 Uhr wieder hohe Serumeisenwerte registriert (Tab. 4, Abb. 4). Das übrige Drittel (6 von 20 Kindern) ließ sich ebenfalls zu einer Gruppe zusammenfassen, deren Serumeisen-Tagesschwankung jedoch spiegelbildlich gegensinnig zu der

oben beschriebenen Kurve verlief (Tab. 5, Abb. 4). Im nachfolgenden sind die Einzelschwankungen der beiden Gruppen tabellarisch zusammengefaßt. Die resultierenden Mittelwerte verdeutlichen die oben beschriebenen spiegelbildlich gegensinnig verlaufenden Serumeisen-Tagesschwankungen (Tab. 4, Tab. 5, Abb. 4).

Nr	Alter (Jahre)	9	12	15	18	21	24	3	6
1	3	175	249	248	176	134	98	92	127
2	4	122	118	102	90	97	119	127	121
3	4	105	86	84	80	80	88	93	100
4	5	152	123	104	90	82	73	106	121
5	5	111	146	102	82	56	49	42	61
6	6	167	217	152	130	109	84	73	79
7	8	81	64	60	58	58	79	85	88
8	9	116	120	106	93	85	73	91	100
9	9	65	57	57	47	57	76	95	68
10	11	47	47	41	35	41	47	52	56
11	11	116	135	123	64	58	49	49	58
12	11	144	158	136	109	100	91	80	90
13	12	68	63	61	58	53	38	33	30
14	13	84	89	96	77	70	108	127	110
$\bar{x}$	8	111	119	105	85	77	76	82	86

Tabelle 4 : Serumeisen-Tagesprofile mit Maximalwerten in den Vormittagsstunden von Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren in μg pro 100 ml

Nr	Alter (Jahre)	9	12	15	18	21	24	3	6
1	5	85	79	83	90	105	91	95	90
2	7	63	72	68	72	75	95	90	62
3	8	94	85	79	116	157	157	143	113
4	9	68	61	62	67	68	80	74	68
5	10	68	64	67	72	76	87	95	82
6	12	73	63	68	94	90	72	75	83
$\bar{x}$	8,5	75	71	71	85	95	97	95	83

Tabelle 5 : Serumeisen-Tagesprofile mit Maximalwerten in den Nachtstunden von Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren in μg pro 100 ml

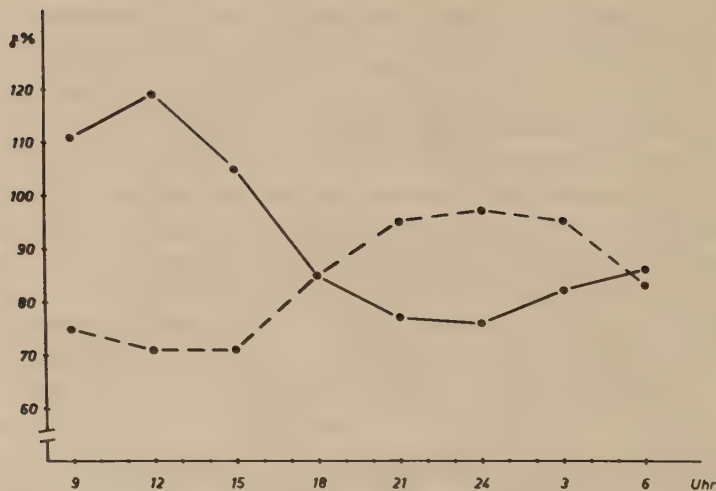


Abb. 4 : Mittelwertskurven der Serumeisen-Tagesprofile von Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren
 — Gruppe mit Maximalwerten vormittags
 - - - Gruppe mit Maximalwerten nachts

Beide Kurven verlaufen sinusförmig mit einer Periodenlänge von 24 Stunden. Die Amplituden differieren zwischen 43 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, d. h. einem Drittel des Maximalwertes für die Gruppe mit morgendlich hohen Serumeisenwerten und 26 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, d. h. einem Viertel des Maximalwertes für die zweite Gruppe mit nächtlich hohen Eisenwerten.

3.22 Tagesperiodische Schwankungen des Serumeisens bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 7 bis 24 Monaten

In der Altersgruppe von 7 bis 24 Monaten wurden von drei Probanden insgesamt acht Serumeisen-Tagesprofile geschrieben. In zwei Fällen erstreckte sich die Registrierung der Serumeisenwerte im Abstand von drei Stunden kontinuierlich über 48 Stunden. Es ließen sich auch hier sieben einzelne Serumeisen-Tagesschwankungen zwanglos zu einer Gruppe zusammenfassen, deren Mittelwertskurve sinusförmig verläuft. Das Maximum lag um 9 Uhr vormittags, das Minimum um 21 Uhr (Tab. 6, Abb. 5).

Nr	Alter (Mo)	9	12	15	18	21	24	3	6
1	7	101	95	70	73	55	68	95	112
2	7	87	89	62	55	58	70	100	127
3	7	110	92	64	64	63	76	103	130
4	13	116	115	84	69	53	71	66	80
5	13	106	106	93	65	62	82	64	76
6	13	125	109	112	72	65	66	69	72
7	18	118	133	127	84	116	115	117	119
$\bar{x}$	11	109	105	87	69	67	78	88	102

Tabelle 6 : Serumeisen-Tagesprofile von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 7 bis 24 Monaten in μg pro 100 ml

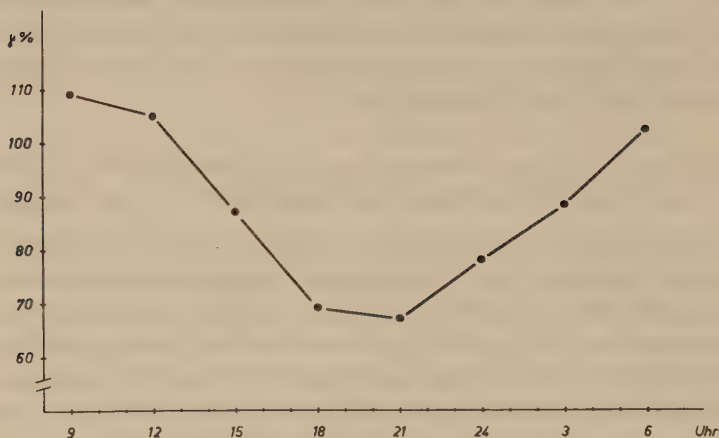


Abb. 5 : Mittelwertskurve der Serumeisen-Tagesprofile von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 7 bis 24 Monaten

Die Periode der sinusförmigen Schwingung beträgt 24 Stunden, die Amplitude 42 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, d. s. 40 Prozent des Maximalwertes.

Eine Bestätigung dieser Ergebnisse lieferten die beiden über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile, die ebenfalls mit einer Periode von 24 Stunden jeweils in den Vormittagsstunden zwischen 9 und 12 Uhr hohe Serumeisenwerte und nachts zwischen 21 und 24 Uhr niedrige Konzentrationen aufwiesen (Tab. 7, Abb. 6).

Nr	Alter (Mo)	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6
1	7	101	95	70	73	55	68	95	112	87	89	62	55	58	70	100	127
2	13	116	115	84	69	53	71	66	80	106	106	93	65	62	82	64	76
$\bar{x}$	10	108	105	77	71	54	69	80	96	97	97	77	60	60	76	82	101

Tabelle 7 : Serumeisenprofile eines Säuglings und eines Kleinkindes über 48 Stunden in μg pro 100 ml

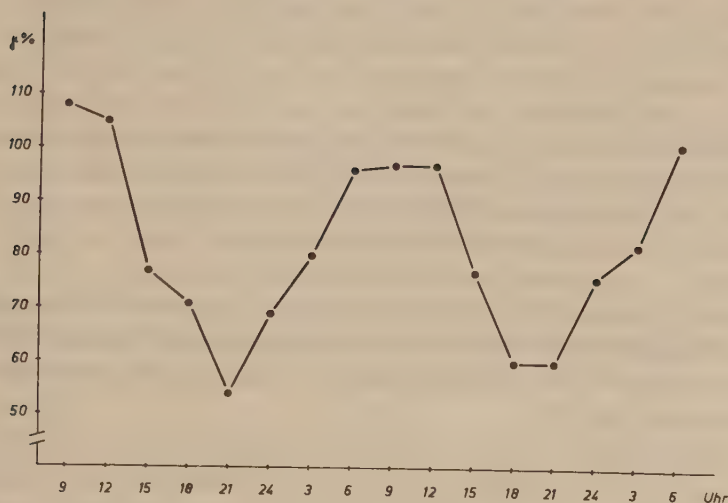


Abb. 6 : Mittelwertskurve der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile eines Säuglings und eines Kleinkindes

Serumeisenprofile mit spiegelbildlich gegensinnigem Verlauf konnten in dieser Altersstufe nicht nachgewiesen werden. Die verhältnismäßig geringe Zahl der Probanden legt aber den Schluß nahe, daß dieses Ergebnis zufällig sein könnte.

3.23 Tagesperiodische Schwankungen des Serumeisens bei Säuglingen im Alter von ein bis sechs Monaten

Bei 40 Säuglingen im Alter von ein bis sechs Monaten wurden insgesamt 91 Serumeisen-Tagesprofile registriert. Die Auswertung und Klärung der Verhältnisse gestaltete sich in dieser Altersstufe weitaus schwieriger als in den beiden vorgenannten. Zunächst schien es sich auch hier um zwei Gruppen von Serumeisen-Tagesprofilen zu handeln, die sich in ihrem Verlauf über 24 Stunden spiegelbildlich gegensinnig verhielten. Etwa zwei Drittel der Kurven hätten demnach vormittags hohe Serumeisenwerte erbracht, nachts gegen 21 Uhr hingegen niedrige, während sich das übrige Drittel umgekehrt durch morgendlich niedrige und nächtlich hohe Werte ausgezeichnet hätte. Im Hinblick auf die bereits beschriebenen Verhältnisse bei den beiden älteren Teilkollektiven wäre dies ein Ergebnis gewesen, das sich gut in den allgemeinen Rahmen einzufügen schien, wenn auch, wie die nachfolgende graphische Darstellung zeigt, die Amplituden der beiden Mittelwertskurven mit $18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gleich 15 Prozent des Maximalwertes bzw. $13 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gleich 14 Prozent des Maximalwertes den Ausschlag nicht in der erwarteten Größe aufwiesen (Abb. 7).

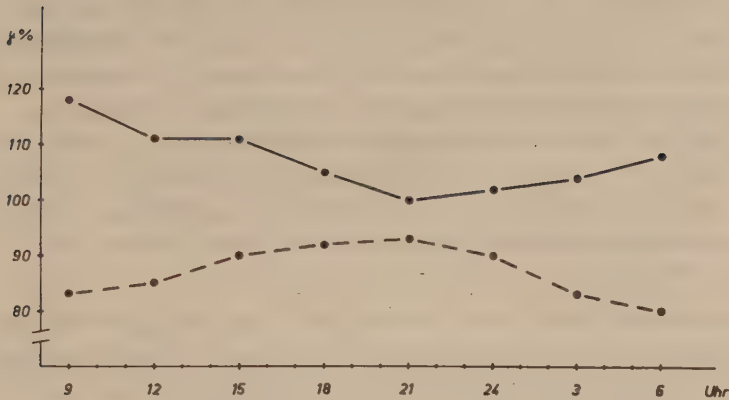


Abb. 7 : Mittelwertskurven der Serumeisen-Tagesprofile von 40 Säuglingen im Alter von ein bis sechs Monaten
— Gruppe mit Maximalwerten vormittags
- - - Gruppe mit Maximalwerten nachts

Als Schlußfolgerung hätte man annehmen können, daß bei Säuglingen zwischen ein und sechs Monaten ein noch nicht vollständig ausgeprägter Tagesrhythmus des Serumeisens vorliege.

Allein die Tatsache aber, daß einerseits die überwiegende Mehrzahl der einzelnen Tagesprofile stärkere Schwankungen zeigte, als nach der oben beschriebenen Gruppierung in den Mittelwertskurven zum Ausdruck kam, und daß andererseits fast regelmäßig bei den Säuglingen, deren Serumeisenprofil über drei mal 24 Stunden im Abstand von ein bis zwei Tagen registriert wurde, sowohl Kurven mit morgendlich als auch solche mit nächtlich hohen Serumeisenwerten bei

ein und demselben Probanden anzutreffen waren, ließ die obige Deutung der Verhältnisse in Zweifel ziehen.

Die genaue Analyse der Serumeisenprofile, die bei insgesamt 18 Säuglingen dieser Altersstufe kontinuierlich über 48 Stunden registriert wurden, sollte neue Gesichtspunkte ergeben. Auffallend war, daß bei fast allen Probanden deutlich ausgeprägte Schwankungen des Serumeisens bestanden. Die Periode dieser Schwankungen erstreckte sich jedoch nur bei etwa zwei Drittel der Säuglinge über annähernd 24 Stunden. Das restliche Drittel ließ Rhythmen erkennen, deren Schwingungsdauer eindeutig größer oder auch kleiner war als 24 Stunden.

Darüberhinaus konnte man feststellen, daß sich die Maxima und Minima der einzelnen Profile nicht wie in den bereits beschriebenen Gruppen älterer Kinder zu bestimmten Tageszeiten zwischen 9 und 12 Uhr und 21 und 24 Uhr häuften, sondern vielmehr über einen Zeitraum von etwa 12 Stunden verteilt waren.

Ausgehend von diesen Beobachtungen sind in der nachfolgend wiedergegebenen Tabelle diejenigen Serumeisenprofile über 48 Stunden, deren Periode etwa 24 Stunden beträgt, zusammengestellt. Zur Zeit $t = 0$ finden dabei jeweils die ersten innerhalb von 48 Stunden registrierten Maxima der einzelnen Profile unabhängig von der Tageszeit untereinander ihre Anordnung. Im Abstand von drei Stunden sind die nach dem ersten Maximum registrierten Serumeisenwerte kontinuierlich bis zur Zeit $t = 48$ Stunden eingetragen. Auf diese Weise gelingt es, die zu verschiedenen Tageszeiten auftretenden Maxima und Minima der einzelnen Serumeisenprofile zur Deckung zu bringen. Eine gesonderte Rubrik führt die jeweiligen Uhrzeiten an, zu denen die Maximalwerte registriert wurden (Tab. 8). Die ermittelten Durchschnittswerte ergeben eine Kurve mit deutlich rhythmischer Schwankung und einer Amplitude, die mit $25 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gleich 20 Prozent des Maximalwertes in ihrer Größenordnung Werte erreicht, die auch bei den beiden älteren Altersklassen gefunden wurden (Abb. 8).

Nr	Alter (Mo)	Uhrzeit d. Max	-3	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
1	1	6	--	--	229	189	193	183	171	195	192	220	179	157	166	178	147	156	128	120
2	1,5	12	193	174	170	157	162	147	150	151	183	171	187	169	129	148	137	140	--	--
3	2	12	87	81	77	76	89	72	55	75	92	104	96	59	68	69	54	56	--	--
4	2	13	--	214	219	213	202	211	209	200	207	206	213	180	156	167	173	160	--	--
5	2	10	--	93	87	86	81	74	80	82	86	86	88	80	69	65	72	74	--	--
6	2	10	--	156	130	123	119	112	105	111	110	108	113	109	100	90	93	93	98	--
7	2	12	168	193	157	172	147	179	169	157	138	178	139	138	117	96	125	129	--	--
8	2	12	100	106	118	118	104	96	95	81	113	108	121	86	90	89	86	86	--	--
9	2	12	--	64	64	66	64	54	51	60	70	68	71	71	46	54	48	47	--	--
10	3,5	14	117	115	106	98	106	101	93	94	101	104	106	99	96	92	88	--	--	--
11	4	10	--	--	83	66	58	61	51	43	50	94	108	87	88	81	71	--	--	--
12	4	18	101	98	86	66	65	97	63	96	74	106	69	87	72	69	--	--	--	--
13	4,5	16	125	146	130	124	85	85	87	92	107	114	97	80	75	72	--	--	--	--
$\bar{x}$	2,5		127	131	127	120	113	113	106	110	117	128	122	108	98	97	99	105	113	120

Tabelle 8 : Über 48 Stunden registrierte Serumeisenprofile mit 24-stündiger Periode von ein bis sechs Monate alten Säuglingen in μg pro 100 ml

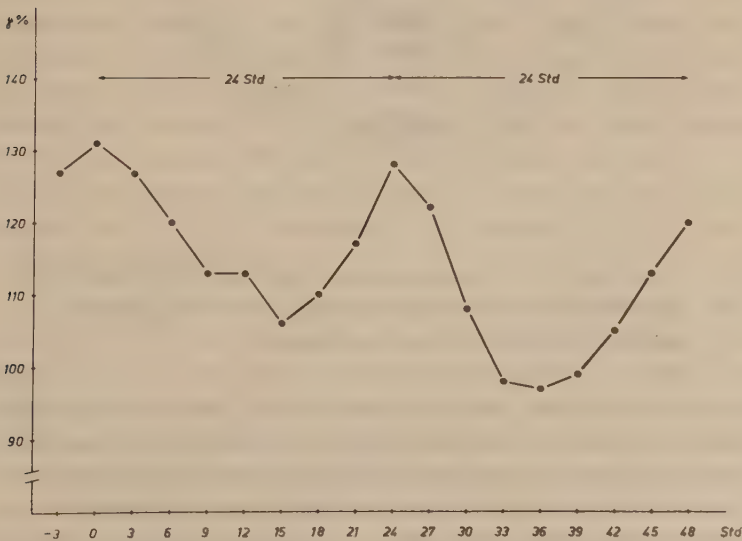


Abb. 8 : Mittelwertskurve der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile von ein bis sechs Monate alten Säuglingen

Um die Streuung der Maximalwerte der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile mit einer Periode von annähernd 24 Stunden zu veranschaulichen, werden in einer nachfolgend abgebildeten 24 Stunden-Uhr die Maxima in Form von Pfeilen den entsprechenden Uhrzeiten zugeordnet (Abb. 9).

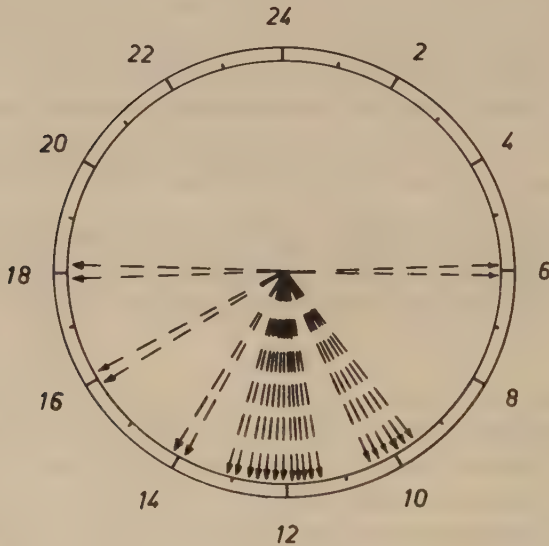


Abb. 9 : Streuung der Maximalwerte der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile von Säuglingen im Alter von ein bis sechs Monaten

Nach den dargelegten Erkenntnissen anhand der über 48 Stunden registrierten Serumeisenprofile sollte es sich zeigen, daß auch die über 24 Stunden bzw. über zwei oder drei mal 24 Stunden im Abstand von einigen Tagen aufgezeichneten Tagesschwankungen einer exakten Auswertung zugänglich sind. Gewisse Unklarheiten, die nach der eingangs vermuteten

Gruppierung nur schwerlich zu deuten gewesen wären, ließen sich jetzt zwanglos in ein Gesamtbild einordnen. So war die Tatsache, daß bei einigen Probanden, deren Profile im Laufe einer Woche an mehreren Tagen registriert wurden, zu verschiedenen Tageszeiten signifikante Maxima bzw. Minima auftraten, durchaus verständlich, wenn man unterstellte, daß in diesen Fällen eben kein 24-stündiger Rhythmus sondern eine Schwankung mit einer Periodenlänge von mehr oder weniger als 24 Stunden vorliege. Unter Berücksichtigung der Anzahl der Tage, die zwischen den Bestimmungsdaten lagen, konnte anhand der zeitlichen Differenz im Auftreten der einzelnen Maxima bzw. Minima die jeweilige Periodenlänge festgelegt werden. Bei den Probanden, deren Serumeisen-Tagesprofil nur einmal registriert wurde und in deren Verlauf die Periodenlänge nicht direkt abgelesen werden konnte, wurde sie durch Verdoppelung der Zeitspanne zwischen registriertem Maximum und Minimum ermittelt.

Auf diese Weise war es möglich, bei 80 von insgesamt 91 Serumeisen-Tagesprofilen die jeweilige Periodenlänge zu bestimmen. Es verliefen 55 mit einer Periode von annähernd 24 Stunden, während die restlichen 25 Kurven kürzere bzw. längere Zeitspannen erkennen ließen. Im einzelnen ergaben sich Werte zwischen 16 und 22 bzw. zwischen 28 und 34 Stunden. In Prozent angegeben resultiert daraus ein Verhältnis von 70 zu 30 zugunsten der Tagesprofile mit 24-stündiger Schwankung.

Um in Form einer graphischen Darstellung Verlauf und Amplitude der durch eine Periode von 24 Stunden sich auszeichnenden Tagesprofile näher veranschaulichen zu können, sind in der nachfolgend abgebildeten Tabelle zur Zeit $t = 0$ bzw. $t = 24$ jeweils die Maximalwerte der einzelnen Kurven untereinander zusammengestellt. Im Abstand von drei Stunden folgen die übrigen im Laufe des Tages registrierten Serumeisenwerte. Allein durch diese Anordnung gelingt es, die zwar mit dem Tag-Nacht-Wechsel nicht synchron jedoch

mit einer 24-stündigen Periode verlaufenden Profile zur Deckung zu bringen. Erwähnt sei noch, daß die Zusammenstellung auch diejenigen Serumeisenprofile enthält, die, kontinuierlich über 48 Stunden registriert ebenfalls eine 24-stündige Periode aufweisend, bereits oben in ähnlichem Zusammenhang in einer Tabelle angeführt wurden. Eine gesonderte Rubrik enthält die Tageszeiten, an denen die Maximalwerte der Einzelprofile auftraten (Tab. 9). Die Mittelwertskurve verläuft annähernd sinusförmig mit einer Amplitude von 25 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Das entspricht 20 Prozent des Maximalwertes (Abb. 10).

Nr	Alter (Mo)	Uhrzeit d. Max.	-6	-3	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
1	1	6	--	--	--	229	189	193	183	171	195	192	220	--
2	1	6	--	--	220	179	157	166	178	147	156	128	120	--
3	1	6	--	--	--	135	128	120	123	106	135	129	134	--
4	1,5	12	--	193	174	170	157	162	147	150	151	183	171	--
5	1,5	12	--	--	171	187	169	129	148	137	140	--	--	--
6	1,5	12	--	139	151	120	123	115	115	101	112	--	--	--
7	2	3	--	134	148	146	125	109	109	116	114	114	--	--
8	2	19	146	162	165	153	142	140	--	--	--	--	--	--
9	2	19	142	136	156	144	119	132	--	--	--	--	--	--
10	2	10	--	--	93	87	86	81	74	80	82	86	86	--
11	2	10	--	--	86	88	80	69	65	72	74	80	--	--
12	2	10	--	--	--	52	55	57	58	61	61	--	--	--
13	2	10	--	--	156	130	123	119	112	105	111	110	108	--
14	2	10	--	--	108	113	109	100	90	93	93	98	--	--
15	2	10	--	--	80	73	73	75	72	67	62	--	--	--
16	2	12	--	87	81	77	76	89	72	55	75	92	104	--
17	2	12	--	--	104	96	59	68	69	54	56	--	--	--
18	2	12	--	--	--	51	48	40	31	69	35	--	--	--
19	2	12	--	66	64	64	66	64	54	51	60	70	68	--
20	2	12	--	--	68	71	71	46	54	48	47	--	--	--
21	2	12	--	40	43	34	32	38	35	42	44	--	--	--
22	2	12	--	100	106	118	118	104	96	95	81	113	108	--
23	2	12	--	--	108	121	86	90	89	86	86	--	--	--
24	2	12	--	105	102	86	94	82	76	80	80	--	--	--
25	2	12	--	168	192	157	172	147	179	169	157	138	178	--
26	2	12	--	--	178	139	138	117	96	125	129	--	--	--
27	2	12	--	104	112	88	116	103	101	97	88	--	--	--
28	2	13	--	--	214	219	213	202	211	209	200	207	206	--
29	2	13	--	--	206	213	180	156	167	173	160	--	--	--
30	2	13	--	178	177	186	150	149	180	162	194	--	--	--
31	2,5	6	--	--	--	150	140	147	146	152	138	147	158	--
32	2,5	6	--	--	--	193	188	174	174	181	172	179	--	--
33	2,5	6	--	--	--	180	133	135	136	157	121	178	--	--
34	3	14	--	113	110	99	94	89	94	106	--	--	--	--
35	3	14	--	104	116	120	96	84	68	55	--	--	--	--
36	3,5	3	--	--	--	--	86	67	67	66	56	86	57	88
37	3,5	3	--	--	--	--	124	118	123	124	115	150	136	134
38	3,5	3	--	--	--	--	90	80	95	93	101	74	105	--
39	3,5	14	--	117	115	106	98	106	101	93	94	101	104	--
40	3,5	14	--	--	104	106	99	96	92	88	--	--	--	--
41	3,5	14	--	87	94	90	92	91	79	75	--	--	--	--
42	4	9	--	--	92	89	81	74	67	69	74	78	84	--
43	4	10	--	--	--	83	66	58	61	51	43	50	94	--
44	4	10	--	--	94	108	87	88	81	71	--	--	--	--
45	4	10	--	--	68	72	70	63	68	74	75	87	--	--
46	4	18	--	101	98	86	66	65	97	63	96	74	106	--
47	4	18	--	--	106	69	87	72	69	--	--	--	--	--
48	4	18	78	93	109	81	74	87	85	--	--	--	--	--
49	4,5	16	--	59	63	71	74	66	58	57	--	--	--	--
50	4,5	16	126	125	146	130	124	85	85	87	92	107	114	--
51	4,5	16	--	--	114	97	80	75	72	--	--	--	--	--
52	5	10	--	--	57	45	36	36	32	39	41	37	--	--
53	5	10	--	--	87	78	63	56	56	50	56	48	--	--
54	5	10	--	--	50	39	42	37	42	48	34	34	--	--
55	6	21	--	--	--	53	48	42	42	45	45	47	53	--
$\bar{x}$	2,8		110	115	119	113	103	97	95	96	98	107	120	111

Tabelle 9 : Serumeisenprofile mit 24-stündiger Periode
von ein bis sechs Monate alten Säuglingen
in µg pro 100 ml

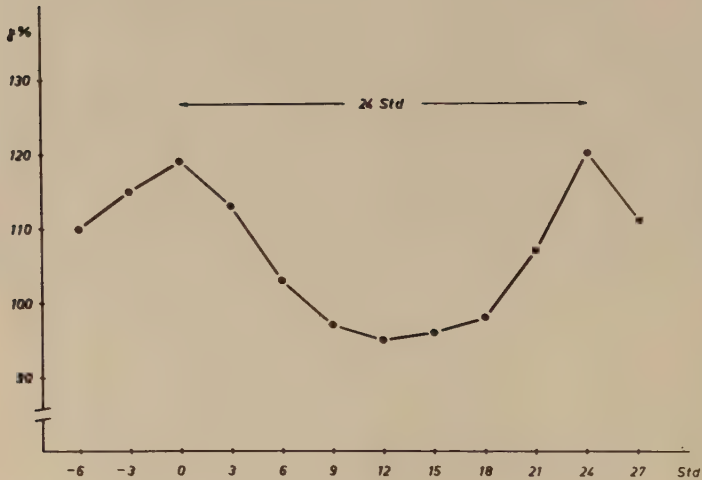


Abb. 10 : Mittelwertskurve der Serumeisenprofile mit 24-stündiger Periode von Säuglingen im Alter von ein bis sechs Monaten

Wenn auch, wie das Ergebnis der bisherigen Untersuchung zeigt, entgegen der eingangs angedeuteten Annahme bei Säuglingen zwischen ein und sechs Monaten durchaus ein ausgeprägter Serumeisen-Rhythmus nachweisbar ist, so muß doch als Novum bei dieser Altersgruppe festgehalten werden, daß dieser Rhythmus weder eine Konstanz der Periodenlänge noch eine Synchronisation mit dem Tag-Nacht-Wechsel erkennen läßt. Die Tendenz, einen 24-stündigen Rhythmus anzustreben, kann aus der Tatsache hergeleitet werden, daß von den ermittelten Periodenlängen diejenigen von 24 Stunden mit 70 Prozent die anderen übersteigen. Eine Synchronisation mit dem Tag-Nacht-Wechsel ist jedoch auch bei diesen Profilen nicht erkennbar. Wie die nachfolgend abgebildete 24-Stunden-Uhr, in der die einzelnen Maximalwerte entsprechend ihrer Häufigkeit den

jeweiligen Uhrzeiten zugeordnet sind, verdeutlicht, streuen die Maxima der 55 Tagesprofile über den gesamten Zeitraum von 24 Stunden (Abb. 11).

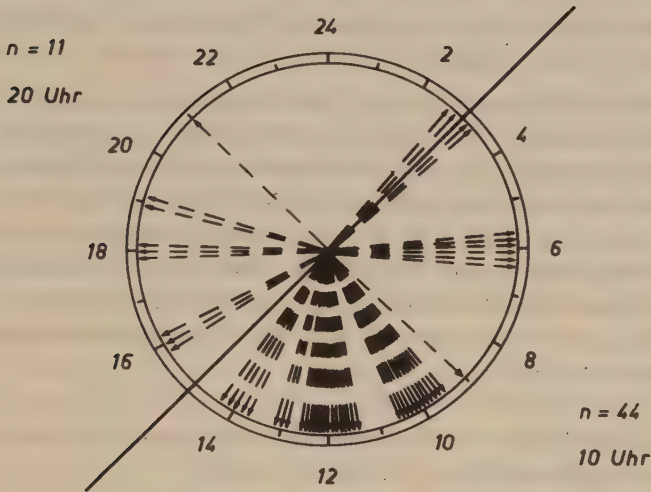


Abb. 11 : Streuung der Maximalwerte über 24 Stunden von den mit 24-stündiger Periode verlaufenden Serum-eisenprofilen ein bis sechs Monate alter Säuglinge

Scheinbar hat der Wechsel von Helligkeit und Dunkelheit keinerlei Einfluß auf den Ablauf der Serumeisenschwankung bei den untersuchten Probanden. Man findet keine signifikante Häufigkeit von Maximalwerten in den Vormittags- bzw. Abendstunden, so wie es bei den beiden älteren Teilkollektiven der Fall ist, wenngleich eine gewisse Tendenz in dieser Richtung auch hier erkennbar ist. Teil man die 24-Stunden-Uhr durch eine Gerade, die im rechten Winkel zu 9 und 21

Uhr steht, d. h. zu den Tageszeiten, die bei den älteren Altersklassen die Maximalwerte in einem Verhältnis von etwa zwei zu eins auf sich vereinigen, und ermittelt nunmehr die mittlere Uhrzeit der auf die beiden Halbkreise entfallenden Maxima, so ergibt sich für die eine Gruppe ein Wert von 10 Uhr und für die andere ein Wert von 20 Uhr. Ein Verhältnis von 4 zu 1 zugunsten der Tagesprofile mit morgendlich hohen Serumeisenwerten läßt das später in Erscheinung tretende Überwiegen dieser Gruppe bereits deutlich werden.

Als Resultat ist festzuhalten, daß Säuglinge zwischen ein und sechs Monaten eine endogene rhythmische Serumeisenschwankung zeigen, die nicht mit dem 24-Stunden-Rhythmus, d. h. dem Tag-Nacht-Wechsel gekoppelt ist. Die Periode dieser endogenen Rhythmizität streut im Einzelfall in einem Bereich zwischen 16 und 34 Stunden, wobei sowohl eine mittlere Periodenlänge von 24 Stunden, als auch in Form dieser Periodik eine Synchronisation mit dem Tagesrhythmus angestrebt zu werden scheint.

3.24 Tagesperiodische Schwankungen des Serumeisens bei Säuglingen im Alter bis zu 30 Tagen

In der Altersgruppe bis zu 30 Tagen wurden von zwölf Säuglingen zwischen 8 und 29 Tagen insgesamt 14 Serumeisen-Tagesprofile registriert und graphisch dargestellt. Bei einem Säugling konnte der Verlauf der Serumeisenschwankung über drei mal 24 Stunden im Abstand von ein bis zwei Tagen verfolgt werden. Wegen des Alters der Probanden erschien es nicht vertretbar, die kontinuierliche Registrierung über 48 Stunden durchzuführen. Das Gesamtbild der einzelnen Verläufe entsprach dem der bereits besprochenen nächst älteren Probandengruppe. Nahezu alle Säuglinge zeigten eine ausgeprägte Serumeisenschwankung, die jedoch keine Beziehung zum Tag-Nacht-Wechsel erkennen ließ. Die registrierten Maxima und Minima streuten über einen Zeitraum von 24 Stunden, die einzelnen Perioden zwischen 18 und 36 Stunden, wobei eine Periodenlänge von

annähernd 24 Stunden bei etwa 50 Prozent der Probanden am häufigsten vertreten war. In der gleichen Weise wie bei Säuglingen zwischen ein und sechs Monaten wurde auch hier die jeweilige Periodenlänge entweder durch Abgreifen der Entfernung zwischen zwei Maxima oder durch Verdoppelung der Zeitspanne zwischen Maximum und Minimum bestimmt. In einem Fall war eine Ermittlung möglich anhand der Phasenverschiebung, die sich bei Registrierung über drei mal 24 Stunden im Abstand von ein bis zwei Tagen eingestellt hatte.

Um Aufschluß zu gewinnen über Verlauf und mittlere Schwingungsamplitude der einzelnen Kurven, erschien es angezeigt, in Form einer Tabelle diejenigen Tagesprofile zusammenzustellen, die mit einem 24-stündigen Rhythmus hinsichtlich der Periodenlänge die stärkste Gruppe bildeten. Es ließ sich auch hier kein tagessynchroner Verlauf feststellen. Daher wurden die einzelnen Profile wiederum so untereinander angeordnet, daß ihre Maxima und Minima zur Deckung kamen. In einer gesonderten Rubrik sind die jeweiligen Uhrzeiten angeführt, an denen die Maximalwerte registriert wurden. Die resultierenden Mittelwerte für die Zeit von $t = 0$ bis $t = 24$, eingetragen in ein Koordinatensystem, ergeben eine Kurve, die mit einer Amplitude von $32 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gleich 25 Prozent des Maximalwertes annähernd sinusförmig verläuft (Tab. 10, Abb. 12).

Nr	Alter (Tage)	Uhrzeit d. Max	0	3	6	9	12	15	18	21	24
1	8	6	—	81	61	69	53	51	70	92	98
2	11	24	—	—	—	86	83	91	90	92	96
3	24	14	132	117	108	107	109	113	115	—	—
4	26	8	156	132	116	105	118	129	139	147	152
5	29	8	152	149	141	137	136	138	140	144	162
6	29	8	81	77	74	71	67	69	79	85	86
$\bar{x}$	21		130	111	100	96	94	98	105	112	119

Tabelle 10 : Serumeisenprofile mit 24-stündiger Periode von Säuglingen im Alter bis zu 30 Tagen in μg pro 100 ml

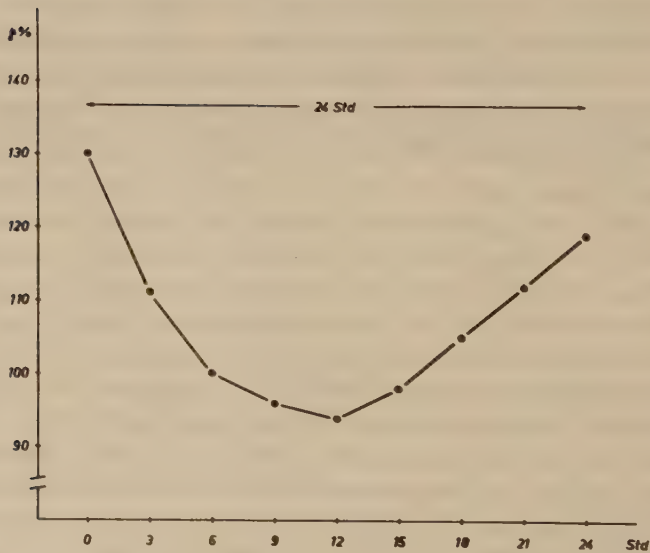


Abb. 12 : Mittelwertskurve der Serumeisenprofile mit 24-stündiger Periode von Säuglingen im Alter bis zu 30 Tagen

Um die Streuung der Maximalwerte von den sechs mit 24-stündigem Rhythmus schwingenden Serumeisenprofilen zu verdeutlichen, sind die einzelnen Maxima wieder in Form von Pfeilen in einer 24-Stunden-Uhr eingetragen. Das Bild ähnelt stark den in der nächst älteren Probandengruppe bereits beschriebenen Verhältnissen, wenngleich die geringe Anzahl an Kurven die breite Streuung nicht in dem Maß in Erscheinung treten läßt (Abb. 13).

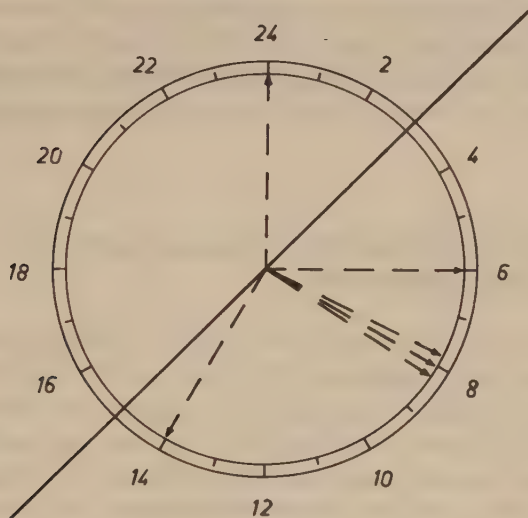


Abb. 13 : Streuung der Maximalwerte über 24 Stunden von den mit 24-stündiger Periode verlaufenden Serumeisenprofilen bis zu 30 Tage alter Säuglinge

Teilt man auch hier die Uhr durch eine Gerade, die im rechten Winkel zu 9 und 21 Uhr steht, und bestimmt die mittlere Uhrzeit der auf die beiden Halbkreise entfallenden Maxima, so erhält man einen Wert von 9 bzw. 24 Uhr, d. h. Tages-

zeiten, die in einem Bereich liegen, in dem bei Kleinkindern und Kindern signifikant häufig Maximalwerte auftreten. Die Tendenz zur Konzentration an bestimmten Tageszeiten deutet sich schon in dieser jüngsten Altersgruppe an, jedenfalls bei den Profilen, die mit 24-stündiger Periode verlaufen.

Als Ergebnis der Untersuchungen kann festgehalten werden, daß Säuglinge im Alter bis zu 30 Tagen eine endogene, mit dem Tag-Nacht-Wechsel nicht synchron verlaufende, rhythmische Serumeisenschwankung erkennen lassen. Die Periode dieser endogenen Rhythmizität streut zwischen 18 und 36 Stunden, wobei eine Periodenlänge von 24 Stunden in 50 Prozent der Fälle nachweisbar ist. Der Gesamteindruck entspricht den Verhältnissen, wie sie in der nächst höheren Altersgruppe von Säuglingen zwischen ein und sechs Monaten beschrieben wurden.

3.3 Die Stoffwechselstandardgrößen des Eisens zu verschiedenen Tageszeiten

Es besteht sowohl nach den im Schrifttum vorliegenden Beobachtungen an Erwachsenen (35, 40, 48, 59, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 73) als auch anhand der eigenen bei Kindern erhobenen Ergebnissen kein Zweifel, daß die Serumeisenkonzentration Tagesschwankungen unterworfen ist. Ungeklärt ist bislang noch, welche Stoffwechselgrößen die Veränderung der Eisenkonzentration bewirken.

Wie bei jedem körpereigenen Metaboliten, der sich im strömenden Blut im Fließgleichgewicht ("steady state") befindet, so ist auch beim Serumeisen die Konzentration abhängig von der je Zeiteinheit zuströmenden und wieder abfließenden Menge dieses Stoffes. Mit anderen Worten: die Serumeisenkonzentration steigt an, wenn bei gleichbleibendem Abfluß der Zustrom pro Zeiteinheit größer wird, bzw. bei gleichbleibendem Zufluß die Menge an Eisen, die pro Zeit-

einheit abfließt, geringer wird. Umgekehrt fällt der Spiegel des Serumeisens, wenn bei konstantem Abfluß der Zustrom pro Zeiteinheit geringer oder bei gleichbleibendem Zufluß die pro Zeiteinheit abfließende Menge an Eisen größer wird. Desgleichen fällt bzw. steigt das Serumeisen, und zwar noch eindrucksvoller und rapider, wenn sich Zustrom und Abfluß mit entgegengesetzten Vorzeichen ändern.

Die in diesem Zusammenhang interessierenden Größen sind die Eliminationshalbwertszeit (t_{halb}) als Maß der Abflußgeschwindigkeit des Eisens und der metabolische Durchfluß, der als "turnover rate", "transfer rate" oder nach dem Vorschlag von DOST (13) als Transfer (Tf) bezeichnet wird, und jene Menge angibt, die pro Zeiteinheit im leicht austauschbaren Pool umgesetzt wird (Abb. 14).

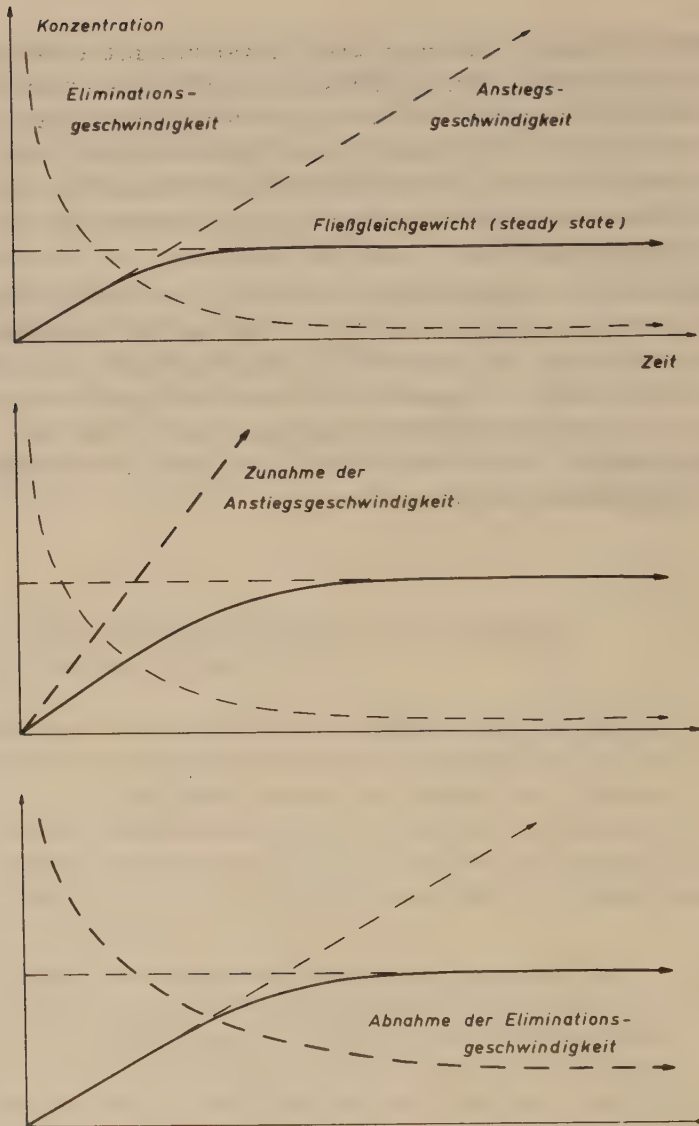


Abb. 14 : Einstellung eines Fließgleichgewichts durch ständigen linearen Zufluß und konzentrationsabhängigen Abfluß sowie dessen Erhöhung durch Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Eliminationsgeschwindigkeit bzw. Abnahme der Eliminationsgeschwindigkeit bei gleichbleibendem Zufluß

Um Aufschluß über die mit dem rhythmisch schwankenden Serum-eisengehalt notwendig verbundenen Änderungen der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens zu erhalten, wurden bei Erwachsenen und Säuglingen morgens und nachts etwa im Abstand von zwölf Stunden mittels intravenöser Eisenbelastung nach dem eingangs erwähnten, anhand einer Kurve und eines Rechenbeispiels (Abb. 1, Tab. 1) dargestellten, DOST'schen Verfahren (14, 15, 16, 17, 26, 28, 61) die Standardgrößen t_{halb} und Tf bestimmt. Im nachfolgenden werden die Ergebnisse für Erwachsene und Säuglinge getrennt abgehandelt.

3.31 Wechselwirkung zwischen Stoffwechselstandardgrößen des Eisens und der Serumeisenkonzentration bei Erwachsenen

Bei insgesamt neun männlichen Erwachsenen im Alter von 20 bis 27 Jahren wurden jeweils morgens zwischen 10 und 11 Uhr und nachts zwischen 22 und 23 Uhr außer der Serumeisenkonzentration (c^*) die Stoffwechselstandardgrößen (t_{halb} und Tf) ermittelt. Wie aus der nachfolgend wiedergegebenen tabellarischen Gegenüberstellung hervorgeht, zeigen fünf Probanden in den Morgenstunden höhere Serumeisenkonzentrationen als nachts. Drei Probanden hingegen bieten in den Nachtstunden höhere Serumeisenwerte als vormittags. In einem Fall war die Serumeisenkonzentration zu beiden Tageszeiten gleich groß (Tab. 11).

Nr	Alter (Jahre)	vormittags			nachts		
		c* ($\mu\text{g} \%$)	t halb (Std)	Tf ($\mu\text{g/kg/Std}$)	c* ($\mu\text{g} \%$)	t halb (Std)	Tf ($\mu\text{g/kg/Std}$)
1	20	197	1,10	38,2	152	1,00	34,0
2	21	147	1,57	24,3	114	1,00	32,8
3	23	116	2,13	17,1	62	2,70	7,5
4	25	165	1,17	37,0	74	3,73	5,6
5	27	86	3,13	9,5	79	1,45	16,7
6	20	147	3,40	11,9	157	1,33	35,1
7	20	90	1,97	15,7	96	1,97	18,2
8	22	89	2,63	10,4	140	1,30	29,2
9	21	66	0,82	20,0	66	2,27	9,6

Tabelle 11 : Vormittag- und Nachtwerte der Serumeisenkonzentration und der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens bei Erwachsenen

Läßt man den zuletzt aufgeführten Probanden außer Betracht, so ergibt sich für die übrigen acht ein Verhältnis von annähernd 2 zu 1 zugunsten derjenigen Gruppe mit morgendlich hohen Eisenwerten.

Aus der Gegenüberstellung ist ferner ersichtlich, daß bei den acht Probanden mit unterschiedlich hoher Serumeisenkonzentration die hohen Werte, mögen sie vormittags oder nachts auftreten, in der Regel durch einen erhöhten Transfer bedingt sind. Nur in zwei Fällen bewirkt eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit die erhöhte Serumeisenkonzentration. In den übrigen sechs Fällen ist die Eliminationshalbwertszeit entweder morgens und nachts gleichgroß und damit nicht ausschlaggebend, oder zum Zeitpunkt der niedrigeren Serumeisenkonzentration gegenüber dem Vergleichswert

sogar verlängert. Allein der erhöhte Transfer, d. h. der gesteigerte Zufluß, kann in diesen Fällen für die hohe morgendliche oder nächtliche Serumeisenkonzentration verantwortlich gemacht werden. Bei dem unter Nr. 9 angeführten Probanden ändern sich Eliminationshalbwertszeit und Transfer mit entgegengesetzten Vorzeichen, so daß eine morgens und nachts gleichhohe Serumeisenkonzentration resultiert. Der Transfer sinkt von 20,0 auf 9,6 $\mu\text{g/kg/Std}$, während gleichzeitig die Eliminationshalbwertszeit von 0,82 auf 2,27 Stunden steigt.

Zieht man das Fazit aus den dargelegten und diskutierten Einzelbeobachtungen, so ergibt sich für Erwachsene folgendes Bild: Sofern ein ausgeprägter Serumeisen-Tagesrhythmus nachweisbar ist, und das dürfte nach den Angaben in der Literatur (35, 40, 48, 59, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 73) bei der Mehrzahl der Erwachsenen der Fall sein, verursacht die Zu- oder Abnahme des Eisen-Transfer in sechs von acht Fällen die Schwankung der Serumeisenkonzentration, während das gleiche Resultat in den übrigen zwei Fällen durch eine Änderung, d. h. Zunahme bzw. Abnahme der Eliminationshalbwertszeit erzielt wird. Beide Regulative kommen im Einzelfall nicht synchron zur Anwendung. Die Aussage kann wegen der geringen Zahl der Probanden selbstverständlich nur einen Anhalt in Hinsicht auf die Verteilung geben.

3.32 Wechselwirkung zwischen Stoffwechselstandardgrößen des Eisens und der Serumeisenkonzentration bei Säuglingen

In gleicher Weise wie bei den erwachsenen Probanden wurden auch bei Säuglingen Serumeisenkonzentration und Stoffwechselkonstanten des Eisens zu verschiedenen Tageszeiten ermittelt: jeweils für denselben Probanden vormittags in der Zeit von 8 bis 12 Uhr und abends bzw. nachts zwischen 18 und 24 Uhr.

Die interessierenden Größen von insgesamt 16 Säuglingen im Alter von 27 Tagen bis zu neun Monaten sind in der

nachfolgend wiedergegebenen Tabelle gegenübergestellt (Tab. 12). Auf Probanden mit morgendlich hohen Serum-eisen-werten folgen in der Tabelle diejenigen, die nachts eine signifikant höhere Serum-eisenkonzentration aufweisen und schließlich solche, die sich durch gleichhohe Konzentrationen zu beiden Tageszeiten auszeichnen.

Nr	Alter (Monate)	vormittags			nachts		
		c* (µg %)	t halb (Std)	Tf (µg/kg/Std)	c* (µg %)	t halb (Std)	Tf (µg/kg/Std)
1	1	116	1,57	36,8	97	1,60	22,2
2	5,5	29	1,60	10,2	19	1,30	5,2
3	6	47	0,47	35,0	24	0,83	9,6
4	6	37	1,93	5,7	31	1,80	5,8
5	7	43	1,30	9,8	24	1,23	5,9
6	2	69	0,73	25,8	108	0,78	36,8
7	2,5	55	1,47	18,2	71	0,97	23,2
8	7	36	1,93	6,1	50	1,73	8,8
9	8	34	2,00	6,7	45	1,90	8,7
10	2	60	1,51	16,2	61	1,23	21,4
11	2	131	2,00	24,0	128	2,08	24,7
12	2	40	1,12	10,8	40	1,38	10,9
13	3	30	1,35	8,5	34	2,47	4,7
14	3,5	52	1,80	8,9	59	1,73	8,8
15	4,5	91	2,00	18,2	90	2,93	12,1
16	8,5	14	2,13	2,8	17	1,80	3,7

Tabelle 12 : Vormittag- und Nachtwerte der Serum-eisen-konzentration und der Stoffwechselstandard-größen des Eisens bei Säuglingen

Wie die Tabelle zeigt, konnten bei neun Säuglingen vormittags und nachts unterschiedlich hohe Serumeisenwerte registriert werden. Die verhältnismäßig große Zahl von sieben Probanden ohne signifikante Differenz in der Höhe der Serumeisenkonzentration zu beiden Tageszeiten sollte nicht sonderlich überraschen. Bedenkt man, daß sich Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Alter von etwa sechs Monaten durch einen endogenen mit dem Tag-Nacht-Wechsel nicht synchron verlaufenden Serumeisenrhythmus auszeichnen, so ist die Möglichkeit durchaus gegeben, daß bei einem Teil der Probanden Serumeisenkonzentration und Stoffwechselkonstanten des Eisens morgens und nachts zu einem Zeitpunkt ermittelt wurden, in dem die Kurve der betreffenden Serumeisenschwankung zufällig annähernd gleichhohe Werte zeigt. Nach diesen Überlegungen mußte mit einem derartigen Ergebnis sogar gerechnet werden. Es beweist einmal mehr, daß die oben beschriebenen Verhältnisse bezüglich der Serumeisenschwankung bei Säuglingen und Kleinkindern Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben können.

Was den Einfluß der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens (t_{halb} und T_f) auf die Höhe der Serumeisenkonzentration betrifft, ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den Erwachsenen. In der Mehrzahl der neun Fälle mit unterschiedlich hoher Serumeisenkonzentration bewirkt der gesteigerte Zufluß an Eisen, d. h. der vergleichsweise höhere Transfer, den Anstieg des Serumeisengehaltes. Im einzelnen fand sich diese Konstellation bei acht der neun Probanden. Hierbei muß jedoch gesagt werden, daß in zwei Fällen (Nr. 2 und Nr. 5) außer dem erhöhten Transfer auch der gegenüber nachts verlängerten Eliminationshalbwertszeit ein geringer Einfluß zukommt. Nur in einem einzigen Fall (Nr. 4) ist bei gleichbleibendem Transfer der verzögerte Abfluß, d. h. eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit verantwortlich für die erhöhte Serumeisenkonzentration.

Es bleibt zu erörtern, ob und gegebenenfalls inwiefern sich Transfer und Eliminationshalbwertszeit bei den Probanden

ändern, die morgens und abends bzw. nachts gleichhohe Serum-eisenwerte aufweisen. Wie aus der obigen Gegenüberstellung ersichtlich ist, differieren beide Stoffwechselkonstanten bei den unter Nr. 11, Nr. 12 und Nr. 14 angeführten Säuglingen nur unwesentlich. In den übrigen vier Fällen ändern sie sich mit entgegengesetzten Vorzeichen, was letztlich das gleiche Resultat, nämlich einen zu beiden Tageszeiten konstanten Serumeisenwert ergibt.

Vernachlässigt man die zuletzt besprochene Gruppe - in Hinblick auf die Fragestellung hat sie keine wesentliche Aussagekraft - und zieht das Fazit aus den übrigen Einzelbeobachtungen, so läßt sich feststellen, daß auch bei Säuglingen ähnlich wie bei Erwachsenen in acht von neun Fällen der Eisen-Transfer, d. h. die Menge Eisen, die pro Zeiteinheit dem Pool zufließt, ausschlaggebend ist für Anstieg bzw. Abfall der Serumeisenkonzentration. Einen wesentlich geringeren Einfluß auf die wechselnde Höhe des Serumeisengehaltes hat die ebenfalls als Regulativ in Frage kommende Eliminationshalbwertszeit.

4. DISKUSSION

4.1 Tagesschwankungen von Blutbestandteilen im allgemeinen

Vor mehr als 30 Jahren schrieb JORES die grundlegende Abhandlung: "Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen". Die in der Literatur dargelegten Einzelbeobachtungen über rhythmisch ablaufende, mit dem Tag-Nacht-Wechsel in Einklang stehende Körperfunktionen des Menschen werden hier vergleichend gegenübergestellt und anhand eigener Untersuchungen auf die Frage der Entstehung solcher Rhythmen hin überprüft (49). Unter weitestgehender Ausschaltung äußerer Einflüsse konnte JORES für eine Vielzahl längst bekannter und beschriebener Rhythmen im menschlichen Organismus nachweisen, daß sie entgegen der damals vorherrschenden Auffassung unabhängig sind von der Lebensweise des Menschen, d. h. von den Ruhe- und Aktivitätsphasen. Diese grundlegenden Beobachtungen und Erkenntnisse sollten die weitere Entwicklung der Rhythmusforschung auf dem Gebiet der Medizin entscheidend beeinflussen. JORES beschreibt neben der endogenen Periodizität von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Wasserausscheidung und Ausscheidung fester Substanzen im Harn, um nur einige zu nennen, auch den circadianen Rhythmus einiger Blutbestandteile. Dabei differenziert er zwischen rein endogen bedingten und solchen, die an den Schlaf gekoppelt sind (49, 50). Es soll im folgenden auf die täglichen Schwankungen der Blutbestandteile, insbesondere auf die des Serumeisens näher eingegangen werden.

Für den Gehalt des Blutes an Erythrozyten gelang JORES nach Gegenüberstellung und Abwägung der bislang beschriebenen Einzelbeobachtungen und aufgrund eigener Untersuchungsergebnisse die Verifizierung einer physiologischen Schwankung, die bis zu 0,5 Millionen pro mm^3 beträgt. Wie die Mehrzahl

der in seiner Abhandlung (49) angeführten Autoren fand auch er eine Regelmäßigkeit der täglichen Schwankung insofern, als die Morgenwerte etwas höher lagen als die Abendwerte. Es handelt sich nach JORES zwar um einen echten Rhythmus mit geringer Amplitude, der aber beim gesunden Menschen keine allzu große Regelmäßigkeit zeigt.

Die Literatur über den Tagesrhythmus der weißen Blutkörperchen enthält eine unübersehbare Fülle von Arbeiten mit den unterschiedlichsten Ergebnissen und Erklärungsversuchen. Wiederum JORES trug nach eingehenden Bemühungen das Material zusammen und konnte nach Gegenüberstellung und Vergleich mit eigenen Tagesprofilen feststellen, daß im Gehalt des peripheren Blutes an Leukozyten ein regelmäßiger Tagesrhythmus nachweisbar ist, bei dem konstant ein Anstieg in den Abendstunden und ein Minimum in den Vormittagsstunden auftritt (49).

Bezüglich der täglichen Schwankung des Gesamteiweißes gehen die Angaben in der Literatur erheblich auseinander. FARKAS beschreibt eine Abnahme des Gesamteiweißes gegen Abend, wobei eine Verschiebung in den Eiweißfraktionen zugunsten des Globulins eintrete (19). Neuere Untersuchungen von STAMM stimmen mit diesen Angaben nicht überein. STAMM fand eine deutliche Tagesschwankung der Normalbereiche des Gesamteiweißes mit zwei kleinen Maxima um 20 und 5 Uhr und einem Minimum gegen 14 Uhr (70).

Erste Untersuchungen über die tägliche Schwankung des Natrium- und Chlorgehaltes führten GOLLWITZER-MEIER und KROETZ durch (32). Sie fanden einen Anstieg sowohl des Natriums als auch des Chlorids in der Nacht, einen vom Schlaf abhängigen Rhythmus, den JORES bezüglich des Chlorids zehn Jahre später jedoch nicht bestätigen konnte. Es gelang ihm zu zeigen, daß unabhängig vom Schlag der Chlorgehalt in der Nacht absinkt und am Morgen seinen höchsten Wert erreicht (49). Einen ähnlichen, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägten Tagesrhythmus des Chlorids beschreibt in jüngster Zeit STAMM, der bei konstanter Konzentration im Verlaufe des

Tages nur zwischen 20 und 23 Uhr ein leichtes Tal vermutet (70). Auch die Tagesschwankungen des Natriums sind nach STAMM nur gering ausgeprägt mit einem Maximum von 141 mval/l am frühen Morgen und einem Minimum von 131 mval/l zwischen 17 und 20 Uhr (70). Hinsichtlich des Circadian-Rhythmus des Blutcalciums finden sich in der Literatur unterschiedliche Resultate. GOLLWITZER-MEIER und KROETZ sahen keine Schwankung, während HEILIG und HOFF sowie HOLMQUIST einen Anstieg des Calciumgehaltes in der Nacht feststellen konnten (32, 36, 47). STAMM wiederum beschreibt eine verhältnismäßig konstante Konzentration über 24 Stunden, wobei gegen 20 Uhr ein Minimum und am frühen Vormittag ein Maximum erkennbar ist (70).

Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, wollte man die Zusammenstellung der wichtigsten, einen circadianen Rhythmus zu erkennen gebenden Serumbestandteile vervollständigen und weitere hinzufügen, über deren tagesperiodische Schwankungen während der vergangenen drei bis vier Jahrzehnte berichtet wurde. Im folgenden soll vielmehr allein auf das Serumeisen ausführlicher eingegangen werden.

4.2 Tagesschwankungen des Serumeisens

Von allen Plasmabestandteilen ist das Serumeisen wohl am häufigsten und eingehendsten auf seine tägliche Schwankung untersucht worden. Neben anderen haben VAHLQUIST (72), HØYER (48), THEDERING jr. (71) und SCHÄFER und BOENECKE (65, 66) sich eingehend mit dem Tagesrhythmus des Serumeisens beschäftigt. Sie konnten eine mehr oder weniger stark ausgeprägte circadiane Periodik nachweisen. Die Tatsache, daß das Serumeisen über 24 Stunden in seiner Konzentration periodischen Schwankungen unterworfen ist, dürfte aber das einzige gemeinsame Resultat der von den verschiedenen Autoren durchgeführten Untersuchungen sein. Was den Kurvenverlauf, d. h. die Verteilung der Maxima und Minima über

die Distanz von 24 Stunden angeht, differieren die Ergebnisse erheblich.

4.21 Vorliegendes Schrifttum über Serumeisen-Tagesschwankungen bei Erwachsenen

MOORE und Mitarbeiter führten 1939 im Laufe eines Tages je sechs bis sieben Eisenanalysen bei einer nicht näher angegebenen Anzahl gesunder Personen durch (59). Sie fanden relativ kleine Variationen von 20 bis 35 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die beobachteten Schwankungen waren "not constant in direction, but oscillated and were independent of normal food intake". Erheblich größere tägliche Schwankungen fand VAHLQUIST (72) 1941, als er bei 15 jungen Männern die Serumeisenkonzentration von 8 Uhr früh mit derjenigen von 18 Uhr verglich, und dabei eine durchschnittliche Verminderung des abendlichen Wertes um $36,3 \pm 9,2\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ feststellte. Die Schwankungen variierten im einzelnen zwischen plus 40 und minus 90 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, wobei nur zwei von 15 Differenzen ein positives Vorzeichen trugen, d. h. eine steigende anstatt einer fallenden Tendenz aufwiesen. VAHLQUIST schloß aus dem Ergebnis auf das Vorliegen eines "Tagesrhythmus". Er spricht allerdings in diesem Zusammenhang auch von einem launenhaft oscillierenden Serumeisenniveau, da 2 Werte von 15 gegen den Abend hin ansteigen. Entgegen den Beobachtungen von VAHLQUIST gelang WETZEL (73) 1942 bei elf gesunden Erwachsenen der Nachweis höherer Serumeisenwerte am Abend. Dieser Tagesrhythmus des Serumeisens wurde hinsichtlich seines Verlaufes von späteren Autoren wie HEMMELER (1944, 40), HØYER (1944, 48), H. RUCKSTUHL (1945, 62) und SCHÄFER und BOENECKE (1949, 65) in Frage gestellt. HEMMELER fand bei fünf normalen Personen hohe Serumeisenwerte am Morgen, dann kontinuierlich ein Absinken bis zum Abend. "Bei weiteren 25 Männern und 23 Frauen war das Serumeisen am Morgen im Mittel um 44 resp. um 31 Prozent höher als am Abend. Nur ein Mann und drei Frauen", berichtet er, "bildeten eine Ausnahme", wobei unter "Ausnahme" wohl

ein gegenläufiger Rhythmus zu verstehen ist (40). H. RUCKSTUHL bestätigte 1945 die Ergebnisse von VAHLQUIST und HEMMELER anhand von drei Serumeisen-Tageskurven. Sie fand bei zwei Profilen ein deutliches Absinken des Serumeisenwertes gegen Abend, während die dritte Kurve nur kleinere Schwankungen zu erkennen gab (62). Bei kritischer Prüfung der letztgenannten Tagesschwankung kann man auch hier eher einen gegenläufigen Rhythmus erkennen. Die Kurve zeigt bei 18 Uhr ein angedeutetes Maximum und gegen 6 Uhr ein Minimum. Als einer der ersten führte HØYER (1944, 48) anhand eines größeren Materials und kontinuierlicher Registrierung des Serumeisenwertes im Abstand von vier Stunden eine systematische Untersuchung durch. Er stellte bei 20 Probanden in 15 Fällen einen Tagesrhythmus mit Maximalwerten am Morgen und niedrigen Werten kurz nach Mitternacht fest. Den gleichen Rhythmus konnten später (1950) SCHLAPHOFF und Mitarbeiter (67) sowie HAMILTON und Mitarbeiter (35) nach Untersuchungen bei gesunden Probanden beiderlei Geschlechts im wesentlichen bestätigen. Wenngleich die Mehrzahl der im Schrifttum angeführten älteren Autoren einen Serumeisen-Tagesrhythmus beschreiben, der durch morgendlich hohe und nächtlich niedrige Werte gekennzeichnet ist, so lassen sich doch auch gegenteilige Resultate nicht völlig ignorieren. Auf diese Diskrepanz hat THEDERING jr. 1949 erstmals hingewiesen und nach umfangreichen eigenen Untersuchungen unter Zuhilfenahme und kritischer Prüfung der in der Literatur aufgeführten Tagesprofile drei Typen von Serumeisen-Tagesschwankungen beschrieben. Bei hohem Eisenspiegel um 8 Uhr über $140 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ war der abendliche Abfall besonders ausgeprägt; bei mittelhohem Morgenwert von 80 bis $139 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zeigte der Tagesrhythmus einen uncharakteristischen und bei niedrigem Wert am Vormittag unter $80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ einen zur ersten Gruppe spiegelbildlich gegensinnigen Verlauf mit einem Maximum in den Abend- oder Nachtstunden (71). Die Erhebungen THEDERINGS fanden in jüngster Zeit eine eindrucksvolle Bestätigung durch STAMM. Er konnte bei 24 jungen Männern im Alter von 20 bis 27

Jahren einen Tagesrhythmus des Serumeisens verifizieren, der hinsichtlich der Verteilung der Maxima und Minima über 24 Stunden deutliche Unterschiede aufwies. STAMM unterteilte aufgrund des Verhaltens der Tagesprofile das Gesamtkollektiv in drei Gruppen und fand bei 14 Probanden - d. s. mehr als 50 Prozent des Gesamtkollektivs - einen Tagesrhythmus mit dem Maximum am Morgen und einem Minimum in der Nacht. Bei neun Probanden zeigte sich ein spiegelbildlich gegensinniger Verlauf und bei nur zwei untersuchten Personen eine uncharakteristische Tageskurve (70). Einen weitaus geringeren Prozentsatz an Tagesschwankungen mit zur Nacht hin steigender Tendenz fand SPECK in einer Untersuchung an 46 gesunden Erwachsenen beiderlei Geschlechts und verschiedener Altersstufen (69). Nur fünf Probanden, d. h. zehn Prozent des Gesamtkollektivs zeigten bei drei Probenahmen um 8, 12 und 16 Uhr nachmittags signifikant höhere Werte als morgens. Alle übrigen Tageskurven wiesen eine zum Abend hin fallende Tendenz auf.

Es darf mithin angenommen werden, daß die teils widersprüchlichen und unvereinbar erscheinenden Angaben in der älteren Literatur tatsächlich die wahren Verhältnisse hinsichtlich der Tagesschwankung des Serumeisens wiedergeben.

4.22 Vorliegendes Schrifttum über Serumeisen-Tagesschwankungen bei Kindern

Die ersten Angaben über einen Tagesrhythmus des Serumeisens bei Kindern gehen zurück auf Untersuchungsergebnisse von SCHÄFER und BOENECKE (1949, 65). Nach kontinuierlicher Registrierung des Serumeisenwertes um 8, 11, 16, 18, 20 und 24 Uhr konnten sie bei zehn rekonvaleszenten fieberfreien Kindern, deren Erythrozytensedimentations-Geschwindigkeit normale oder doch annähernd normale Werte zeigte, einen Tagesrhythmus des Serumeisens mit statistisch gesichertem Minimum in den späten Nachmittags- und frühen Abendstunden und einem Maximum gegen 8 Uhr früh nachweisen. Die Amplitude

der Tagesschwankung betrug im Durchschnitt $54 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Einen ähnlich verlaufenden Tagesrhythmus fand MAURER 1952 bei einem größeren Kollektiv von insgesamt 48 Kindern (32 Knaben und 16 Mädchen) im Alter von 3 bis 13 Jahren (53). MAURER bestimmte das Serumeisen jeweils um 8, 14 und 20 Uhr und unterteilte sein Kollektiv in drei Gruppen: Kinder mit normalem Blutstatus ohne Infektions- oder allergische Erkrankungen, Kinder mit Anämien und infektiösen Erkrankungen, bei denen eine Hyposiderämie bestand, und in Kinder mit Hypersiderämien bei Hepatitis epidemica, Poliomyelitis und Encephalitis poliomyelitica. Alle Gruppen zeigten Tagesschwankungen mit einem Maximum in den Morgen- und einem Minimum in den Abendstunden. Differenzen traten lediglich in der Höhe der Amplitude auf. Bei Hypersiderämien betrug sie $46,4 \pm 12,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, bei normosiderämen Ausgangswerten $26,4 \pm 4,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und bei Hyposiderämien $10,5 \pm 3,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Dieses Ergebnis wertete MAURER als Beweis dafür, daß der Verlauf der Tageskurve abhängig ist vom Ausgangswert, jedoch nicht in der Weise, wie es THEDERING jr. bei Erwachsenen gefunden hatte. Im Gegensatz zu diesem konstatierte er keine spiegelbildlich gegensinnig verlaufenden Tagesrhythmen. Neuere Untersuchungen an der Gießener Universitäts-Kinderklinik (RIND, GLADTKE und DOST, 61) bestätigen das Vorliegen eines Circadian-Rhythmus des Serumeisens bei Kindern. Nach kontinuierlicher Registrierung der Serumeisenwerte in etwa dreistündigen Abständen über einen Zeitraum von 24 Stunden fanden die genannten Autoren bei fünf Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren eine Mittelwertskurve, die annähernd sinusförmig verläuft, mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden zwischen 7 und 9 Uhr und einem Minimum gegen 21 Uhr. Signifikante Tagesunterschiede im Serumeisengehalt wurden in allerjüngster Zeit auch von SCHWARTZ und BAEHNER beschrieben. Sie bestimmten bei 24 Säuglingen, Kleinkindern und Kindern das Serumeisen um 9, 16 und 21 Uhr und tags darauf wieder um 9 Uhr. Bei annähernd gleich hohen morgendlichen Werten um 9 Uhr an zwei aufeinander folgenden Tagen

zeigte die Hälfte des Gesamtkollektivs, d. h. zwölf Kinder zwischen 3,5 und 14 Jahren, ein Absinken des Serumeisengehaltes zwischen 9 und 21 Uhr um 25,6 Prozent, während zwölf Säuglinge und Kleinkinder im Alter von zwei Wochen bis zu 20 Monaten keine signifikanten Tagesunterschiede zu erkennen gaben (68). SCHWARTZ und BAEHNER schlossen daraus, daß die "biologische Uhr" erst im Laufe der Kindheit in Erscheinung trete.

4.23 Eigene Untersuchungsergebnisse bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern

Zieht man das Resumé aus den im Schrifttum angeführten Arbeiten, so kann man bei allen Autoren übereinstimmend feststellen, daß sie zumindest bei älteren Kindern signifikante Tagesschwankungen im Serumeisengehalt nachweisen konnten. Von wenigen Ausnahmen (Einzelprofilen) abgesehen waren die Kurvenverläufe charakterisiert durch hohe Serum-eisenwerte am Vormittag und Minimalwerte in den Abend- bzw. Nachtstunden.

Die vorliegende Untersuchung bestätigt dieses Resultat insofern, als bei Kindern ein mit dem Tag-Nacht-Wechsel synchronisierter Rhythmus des Serumeisens verifiziert werden konnte. Darüberhinaus wurde jedoch auch bei Säuglingen und Kleinkindern etwa ab dem siebten Lebensmonat eine Tagesschwankung nachgewiesen, die ebenfalls eine Synchronisation mit dem Zeitgeber der Umwelt erkennen läßt. Was den Verlauf dieser Tagesschwankungen anbelangt, ist eine völlige Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen der oben angeführten Autoren jedoch nicht gegeben. Einen Tagesrhythmus, wie ihn SCHÄFER und BOENECKE, MAURER und SCHWARTZ und BAEHNER beschrieben und wie er sich in einer früheren Untersuchung in unserer Klinik zu erkennen gab, sahen wir bei 21 von insgesamt 27 Tagesprofilen, die bei 23 Säuglingen, Kleinkindern und Kindern im Alter von sieben Monaten bis 13 Jahren registriert wurden. Das entspricht etwa 80

Prozent der Probanden dieser Altersstufe. Der ermittelte Tagesrhythmus ist gekennzeichnet durch signifikant hohe Werte in den Vormittagsstunden und niedrige Werte in den Abend- bzw. Nachtstunden zwischen 21 und 24 Uhr. Die Amplitude betrug $40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gleich 36 Prozent des Maximalwertes. Im Gegensatz dazu zeigten sechs Kinder (20 Prozent des Teilkollektivs) einen Tagesrhythmus des Serumeisens, der einen spiegelbildlich gegensinnigen Verlauf nahm und durch Minimalwerte in den Vormittagsstunden und Maximalwerte in den Abend- bzw. Nachtstunden charakterisiert war. Die Amplitude dieser Gruppe von Tagesschwankungen betrug $26 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gleich 27 Prozent des Maximalwertes. Wenngleich ähnliche Resultate für Kinder in der Literatur nicht beschrieben worden sind, so mag doch der Hinweis auf gleichlautende Untersuchungsergebnisse gestattet sein, die von THEDERING jr. (71) und in jüngster Zeit von STAMM (70) bei Erwachsenen erhoben wurden. Beide Autoren fanden bei mehr als 50 Prozent ihrer Probanden einen Tagesrhythmus des Serumeisens mit hohen Werten am Morgen und niedrigen in den Abendstunden, während die übrigen entweder einen uncharakteristischen oder gar spiegelbildlich gegensinnigen Verlauf zeigten.

Als Ergebnis kann somit festgehalten werden, daß Kindern erst etwa nach Ablauf des sechsten Lebensmonats ein mit dem Tag-Nacht-Wechsel synchronisierter Rhythmus des Serumeisens eigen ist. Die Einzelschwankungen allerdings lassen sich in zwei Gruppen aufteilen: eine, die ihre Maxima in den Vormittagsstunden erreicht, die andere mit Höchstwerten in den Abend- bzw. Nachtstunden. Die prozentuale Verteilung lag bei 80 zu 20 zugunsten der ersteren.

Junge Säuglinge bieten hingegen nach unseren Untersuchungsergebnissen ein völlig anderes Bild. Im Gegensatz zu Beobachtungen von SCHWARTZ und BAEHNER (68) ließen sich bei 52 Säuglingen im Alter von acht Tagen bis zu sechs Monaten mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Tagesunterschiede

im Serumeisengehalt feststellen. Allerdings bestanden auffallende Unregelmäßigkeiten bezüglich der Periodenlänge und der Verteilung der Maxima und Minima. Weder wurde die für Erwachsene und Kinder typische konstante Periodenlänge von 24 Stunden noch die signifikante Häufung von Maximalwerten in den Vormittags- bzw. Nachtstunden beobachtet. Die registrierten Tagesprofile zeigten vielmehr Perioden unterschiedlicher Länge - etwa zwischen 16 und 36 Stunden - wobei solche mit einem annähernd 24-stündigen Verlauf am häufigsten auftraten. Maxima wurden auch in der Gruppe mit 24-stündiger Periode zu den verschiedensten Tageszeiten festgestellt. Die vorliegenden Befunde ließen sich zunächst nur dahingehend deuten, daß Säuglinge bis zum Alter von sechs Monaten einen endogenen, an den Tag-Nacht-Wechsel nicht gekoppelten Serumeisenrhythmus zu erkennen geben. Es besteht jedoch offensichtlich die Tendenz, mit zunehmendem Alter den Eigenrhythmus mit der 24 Stunden-Periodik der Erdumdrehung zu synchronisieren. Ähnliche Beobachtungen machten HELLBRÜGGE und Mitarbeiter 1956 bei Untersuchungen über tagesperiodische Veränderungen der Pulsfrequenz im Kindesalter (38) und 1959 bei Studien über den Schlaf-Wach-Rhythmus in der kindlichen Entwicklung (39). Sie sind der Auffassung, daß die Synchronisation mit dem Tag-Nacht-Wechsel, dem periodischen Zeitgeber der Umwelt, bei den verschiedenen Organen je nach dem Reifezustand zu einem verschiedenen Zeitpunkt nach der Geburt erfolgt.

4.3 Tagesschwankungen von Stoffwechselaktivitäten nach dem Schrifttum

Die Literatur enthält nur spärliche Angaben über tagesperiodische Schwankungen von Stoffwechselaktivitäten. Bekannt sind Untersuchungen von FORSGREN, der 1927 nachweisen konnte, daß bei völlig regelmäßiger Nahrungszufuhr ein rhythmischer Wechsel in dem Gehalt der Kaninchenleber

an Glykogen und Galle bestehe (20). In Form einer zweiphasigen Kurve fand er einen hohen Glykogengehalt um 2 und um 16 Uhr, Minimalwerte um 10 und um 20 Uhr. Der Tagesrhythmus der Galleproduktion verlief gerade umgekehrt. Die Maxima fielen mit den Minima der Glykogenbildung zusammen. FORSGREN deutete den Antagonismus zwischen Glykogen- und Gallegehalt als Beweis für das Bestehen eines rhythmischen Wechsels zwischen einer assimilatorischen und einer dissimilatorischen Phase in der Leber. Während der assimilatorischen Phase in der Nacht werde Glykogen gespeichert, die dissimilatorische am Tage sei mit der Sekretionsphase der Leber identisch. Die Befunde FORSGRENS wurden durch Untersuchungen von HOLMGREN (44, 45), HOLMQUIST (46) und ÅGREN und Mitarbeiter (1) bestätigt. HOLMGREN untersuchte die Verhältnisse an der weißen Maus, HOLMQUIST an der Ratte. Beide fanden nahezu übereinstimmende Resultate. Die Maxima und Minima traten jedoch bei den untersuchten Tieren zu etwas anderen Tageszeiten auf. Auch ÅGREN und Mitarbeiter konnten durch chemische Bestimmung des Glykogens bei Ratte und Maus ähnliche Resultate erheben. Sie bestätigten damit die von FORSGREN aufgestellte These einer rhythmischen Tätigkeit der Leber. Die angeführten tierexperimentellen Untersuchungen finden Ergänzung und Bestätigung durch Beobachtungen über das rhythmische Verhalten der von LANGE und SCHLOSS (51) und EADIE (18) untersuchten Glukosekonzentration im Blut. Bei der Mehrzahl der Probanden wurde in diesen Arbeiten während der Nacht ein Maximum der Blutzuckerkonzentration ermittelt. Diesen Befund führten die genannten Autoren auf eine rhythmische Tätigkeit der Leber zurück.

4.4 Tagesschwankungen des Eisenstoffwechsels nach dem Schrifttum

Resorption und Transport des Eisens durch den menschlichen Organismus sind bislang nicht endgültig geklärt. Ein von HEILMEYER und PLÖTNER (37) entworfenes Schema, in der nachfolgend wiedergegebenen Form von VAHLQUIST (72) geringfügig modifiziert, möge zur Skizzierung der Eisenstoffwechselregulation und Erläuterung der im folgenden zu diskutierenden Tagesschwankungen des Eisenstoffwechsels beitragen (Abb. 15).

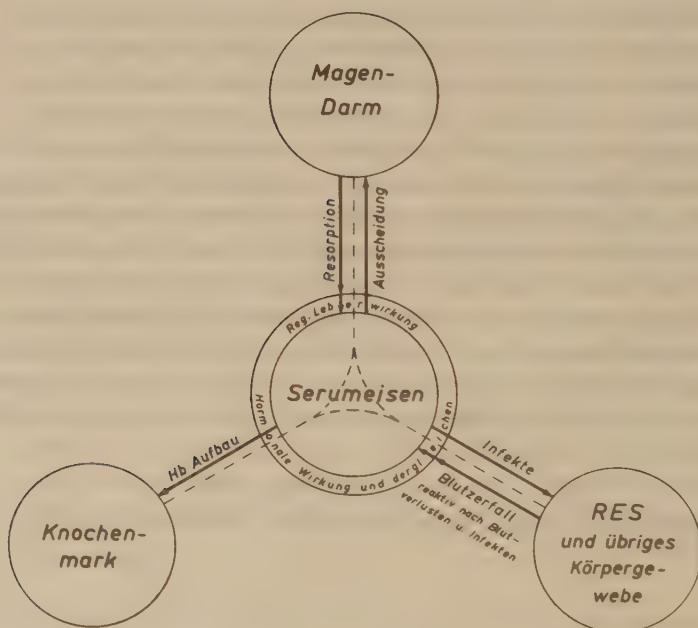


Abb. 15 : Schema der Eisenstoffwechselregulation nach HEILMEYER und PLÖTNER, modifiziert nach VAHLQUIST (1941)

Die Skizze weist auf die zentrale Stellung des Serumeisens im Eisenstoffwechselgeschehen hin. Das Serumeisen stellt sozusagen die Verbindung her zwischen der Resorption und der geringen Ausscheidung im Magen-Darm-Kanal, der Blutzell- und vor allem der Hämoglobinbildungsstätte im Knochenmark, schließlich dem Reticuloendothel als Hämoglobinabbau- und Speicherorgan. Es ist die einzige Transportform des Eisens im Körper und in Anbetracht seiner Schlüsselstellung im Eisenstoffwechsel auch ein besonders fein reagierender Indikator für das gegenseitige Verhältnis von Eisenangebot und -nachfrage. Seine Erhöhung kann bedingt sein durch vermehrte Eisenresorption, verstärkten Blutzerfall oder auch vermehrte Freigabe von Eisen aus dem reticuloendothelialen System. Die Reduzierung seiner Konzentration kann den entgegengesetzten Vorgängen entspringen, wenn gewisse krankhafte Zustände, wie z. B. Eisenverlust bei chronischen Blutungen, einmal außer Betracht gelassen werden.

Angaben über tagesperiodische Schwankungen innerhalb dieses Systems gehen auf VAHLQUIST zurück (72). Die von ihm erstmals nachgewiesene Senkung des Serumeisenspiegels in den späten Nachmittagsstunden war Anlaß, an eine rhythmische Schwankung in der Hämatopoese zu denken. VAHLQUIST konnte jedoch seine Vermutung durch parallel aufgestellte Tageshämoglobinkurven nicht beweisen. Auch diese Kurven zeigten in der Zeit zwischen 8 und 18 Uhr wider Erwarten eine leichte Senkung.

SCHÄFER und BOENECKE entdeckten wenige Jahre später Wechselwirkungen zwischen dem reticuloendothelialen System und der Serumeisenhöhe (65, 66). Durch wiederholte intravenöse Injektion von Elektrokollargol gelang es ihnen im Tierversuch, das reticuloendotheliale System zu blockieren und dadurch den Tagesrhythmus des Serumeisens vorübergehend auszulöschen. Sie sind der Auffassung, nach diesen Versuchen bestehe kein Zweifel, daß der im Rahmen des Tagesrhythmus wirksam werdende Sympathikotonus mit Hilfe des reticuloendothelialen Systems den Serumeisenspiegel absinken lasse (63).

4.5 Eigene Untersuchungsergebnisse bei Erwachsenen und Säuglingen

Gegenstand und Ziel der vorliegenden Untersuchung war weniger der Nachweis einer Beziehung zwischen tagesperiodischen Schwankungen im reticuloendothelialen System, Knochenmark oder Resorptionsorgan und deren Einflußnahme auf den Serumeisen-Tagesrhythmus. Vielmehr war sie neben einer Sicherung der Tagesrhythmik um Klärung bemüht, inwieweit tägliche Schwankungen der Serumeisenkonzentration durch Änderung der Höhe des Zu- oder Abflusses an Eisen bedingt sind.

Es konnte sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Säuglingen nachgewiesen werden, daß in aller Regel eine Änderung der Höhe des Eisentransfer, also der Größe des metabolischen Durchflusses durch das Blut, die Schwankung der Serumeisenkonzentration hervorruft. Eine signifikante Differenz zwischen morgendlich und nächtlich ermitteltem Serumeisenwert vorausgesetzt, fand sich ein deutlicher Anstieg des Transfer zum Zeitpunkt der hohen Serumeisenkonzentration bei sechs von acht erwachsenen Probanden und in acht von neun Fällen bei Säuglingen. Die Eliminationshalbwertszeit als das zweite in Frage kommende Regulativ war entweder zu beiden Tageszeiten annähernd gleichgroß oder sogar verkürzt zum Zeitpunkt der erhöhten Serumeisenkonzentration. Nur bei zwei Erwachsenen und im Falle eines Säuglings wurde zum Zeitpunkt der signifikant höheren Serumeisenkonzentration bei gleichbleibendem Transfer eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit registriert. Eine gleichzeitige Änderung des Eisentransfer und der Eliminationshalbwertszeit mit entgegengesetzten Vorzeichen konnte bei keiner der Einzelbeobachtungen nachgewiesen werden.

Lediglich in den Fällen, die eine signifikante Differenz in der Höhe der Serumeisenkonzentration zu beiden Tageszeiten vermissen ließen - sie waren im Hinblick auf die Fragestellung nur von untergeordneter Bedeutung - fanden

sich bei vier Säuglingen und einem erwachsenen Probanden morgens und nachts unterschiedlich hohe Eisentransferwerte bei gleichzeitiger Änderung der Eliminationshalbwertszeit mit entgegengesetztem Vorzeichen. Drei Säuglinge dieser Gruppe zeigten morgens und nachts annähernd gleichhohe Werte des Eisentransfer und der Eliminationshalbwertszeit.

Die dargelegten Ergebnisse können wegen der geringen Zahl an Probanden selbstverständlich nur einen Anhalt in Hinsicht auf die Verteilung geben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Schrifttum enthält eine Vielzahl teils unterschiedlicher Angaben über den Tagesrhythmus des Serumeisens bei Erwachsenen. Obwohl die Mehrzahl besonders der älteren Autoren eine Tagesschwankung beschreibt, die durch Maximalwerte in den Vormittagsstunden gekennzeichnet ist, finden sich doch eine Reihe von Einzelbeobachtungen, die auch gegenläufige Rhythmen mit hohen Konzentrationen nachts erkennen lassen. Erst in jüngster Zeit werden Untersuchungsergebnisse bestätigt, die die Vermutung nahelegen, daß hinsichtlich des Verlaufs der Serumeisen-Tagesschwankung beide Möglichkeiten in Betracht zu ziehen sind. In einem Verhältnis von drei zu eins scheint ein Überwiegen derjenigen Profile vorzuliegen, die morgendlich hohe Konzentrationen aufweisen.

Spärlicher sind diesbezügliche Beobachtungen im Kindesalter. Mit Beginn des dritten Lebensjahres wird ein Circadian-Rhythmus des Serumeisens beschrieben, der Maximalwerte ausschließlich in den Vormittagsstunden in Erscheinung treten läßt.

Aufgabe und Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Angaben über tagesperiodische Schwankungen im Kindesalter einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Darüberhinaus sollte versucht werden, den Mechanismus der Schwankung durch Untersuchung des Eisenumsatzes mittels intravenöser Eisenbelastung zu verschiedenen Tageszeiten bei Säuglingen und Erwachsenen experimentell zu klären.

Aus dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Gießen wurden von 75 hinsichtlich des Eisenstoffwechsels gesunden Säuglingen, Kleinkindern und Kindern im Alter von acht Tagen bis zu 13 Jahren 133 Serumeisen-Tagesprofile geschrieben. Bis auf wenige Ausnahmen zeigten alle Probanden eine deutlich ausgeprägte Tagesschwankung des Serumeisens. Was Periodenlänge und Verlauf der Einzelprofile anbelangt,

konnten jedoch altersabhängige Unterschiede festgestellt werden. Mit Beginn des siebten Lebensmonats wurden Tagesprofile registriert, die konstant eine 24-stündige Periode erkennen ließen. Sie waren außerdem mit dem Tag-Nacht-Wechsel synchronisiert insofern, als regelmäßig entweder in den Vormittags- oder Nachtstunden Maximalwerte auftraten. Dreiviertel der Probanden dieses Teilkollektivs hatten, übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur, zwischen 10 und 12 Uhr hohe und nachts niedrige Serumeisenwerte. Das restliche Viertel zeigte einen bislang nur bei Erwachsenen beschriebenen spiegelbildlich gegensinnigen Verlauf mit Tiefstwerten in den Vormittagsstunden und hohen Konzentrationen zwischen 21 und 24 Uhr. Weniger differenzierte Verhältnisse bot die Altersgruppe bis zu sechs Monaten. Hier konnte weder eine Konstanz der Periodenlänge noch eine regelmäßige Häufung von Maxima und Minima zu bestimmten Tageszeiten beobachtet werden. Vielmehr dominierte in dieser Altersgruppe ein offenbar endogener Serumeisen-Rhythmus, der durch unterschiedliche Periodenlängen, etwa zwischen 16 und 36 Stunden schwankend, und durch eine fehlende Synchronisation mit dem Tag-Nacht-Wechsel gekennzeichnet war. Nur gut 50 Prozent der Säuglinge dieses Teilkollektivs ließ einen annähernd 24-stündigen Rhythmus erkennen, wobei eine Häufung von Maximalwerten in den Vormittags- bzw. Nachtstunden beobachtet werden konnte. Dieser Befund legte die Vermutung nahe, daß bereits im ersten Lebenshalbjahr eine Tendenz zu der im späteren Lebensalter manifest werden den Synchronisation mit dem Zeitgeber der Umwelt vorliegt.

Zur experimentellen Klärung des Mechanismus der Serumeisen-Tagesschwankung wurden bei neun Erwachsenen und 16 Säuglingen vormittags und nachts außer der Serumeisenkonzentration Transfer und Eliminationshalbwertszeit des Serumeisens mittels intravenöser Eisenbelastung bestimmt. Bei sechs von acht erwachsenen Probanden war die Zu- oder Abnahme des Eisen-Transfer ausschlaggebend für die Schwankung der

Serumeisenkonzentration, während das gleiche Resultat in den übrigen zwei Fällen durch eine Änderung der Eliminationshalbwertszeit erzielt wurde. Beide Regulativa kamen im Einzelfall nicht synchron zur Auswirkung. Sofern eine signifikante Differenz in der Höhe des Serumeisenwertes erkennbar war, wurde auch bei Säuglingen in acht von neun Fällen die Serumeisenschwankung durch eine Zu- oder Abnahme des Eisen-Transfer hervorgerufen. Nur in einem Fall konnte bei unverändertem Eisen-Transfer zum Zeitpunkt der signifikant höheren Serumeisenkonzentration eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit registriert werden. Eine gleichzeitige Änderung des Eisen-Transfer und der Eliminationshalbwertszeit mit entgegengesetzten Vorzeichen wurde auch bei Säuglingen nicht beobachtet. Wegen der geringen Zahl an Probanden kann das Resultat selbstverständlich nur einen Anhalt in Hinsicht auf die Verteilung geben.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung legt den Schluß nahe, daß vom frühesten Säuglingsalter an ein endogener Rhythmus im Eisenstoffwechsel vorhanden ist, der sich jedoch erst im Laufe des ersten Lebenshalbjahres auf den äußeren Zeitgeber unserer 24-Stunden-Uhr im Sinne eines strengen Circadian-Rhythmus einstellt bzw. einpendelt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ÅGREN, G., O. WILANDER and E. JORPES:
Cyclic changes in the glycogen content of the liver
and the muscles of rats and mice. Their bearing upon
the sensitivity of the animals to insulin, and their
influence on the urinary output of nitrogen.
Biochem. J., London, 25, 777-785 (1931)
- 2 ASCHOFF, J.:
Zeitliche Strukturen biologischer Vorgänge
Nova acta Leopoldina 143, 147-177 (1959)
- 3 ASCHOFF, J.:
Comparative Physiology: Diurnal rhythms
Annual Rev. Physiol., Stanford Univ., 25, 581-600 (1963)
- 4 BETHE, A.:
Rhythmus und Periodik in der belebten Natur
Studium generale 2, 67-73 (1949)
- 5 BETHE, A.:
Allgemeine Physiologie
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952
- 6 BLASIUS, W.:
Rhythmus und Polarität - physiologische Analyse
und erscheinungswissenschaftliche Deutung
Dtsch. med. Wschr. 93, 1489 (1968)
- 7 BÜNNING, E.:
Jahres- und tagesperiodische Vorgänge in der Pflanze
Studium generale 2, 73-78 (1949)
- 8 BÜNNING, E.:
Die physiologische Uhr
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963

- 9 BÜTTNER, H.:
Mikroliteranalysen
Dtsch. med. Wschr. 88, 910-916 (1963)
- 10 CASPERS, H.:
Periodizitätsercheinungen bei Tieren und ihre
kausale Deutung
Studium generale 2, 78-81 (1949)
- 11 DE RUDDER, B.:
Der Mensch im Jahreszeitenrhythmus
Studium generale 8, 776-782 (1955)
- 12 DOCTOR, S.:
Die enterale Eisenabsorption bei gesunden und
kranken Kindern
Inaugural-Dissertation, Gießen, 1967
- 13 DOST, F. H.:
Turnover und Transfer
Acta paediatr. Hung. 5, 161-169 (1964)
- 14 DOST, F. H.:
Ein neues Verfahren zur Ermittlung des Umsatzes
von Stoffen exogener und endogener Herkunft im
Blut ohne Kenntnis der Distribution
Antibiot. et Chemother. 12, 149-158 (1964)
- 15 DOST, F. H.:
Das pharmakokinetische Gesetz der korrespondierenden
Flächen
Verh. 3. Internat. Kongreß Chemotherapie, Stuttgart 1963,
p. 1707, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964
- 16 DOST, F. H.:
Stoffwechselkinetische Untersuchungen ohne
Radio-Isotope
Dtsch. med. Wschr. 90, 1146-1148 (1965)

- 17 DOST, F. H. und E. GLADTKE:
Ein Verfahren zur Ermittlung der Bilanz einverleibter
Stoffe ohne Kenntnis der Ausscheidung
Zschr. klin. Chem. 1, 14-18 (1963)
- 18 EADIE, G. S.:
The variations of the blood sugar of the rabbit
throughout the day and the effect of the subcutaneous
injection of glucose
Amer. J. Physiol. 63, 513-519 (1923)
- 19 FARKAS, G. v.:
Zur Pathologie der Bluteiweißkörper
Zschr. exper. Med. 63, 64-73 (1928)
- 20 FORSGREN, E.:
Über die rhythmische Funktion der Leber und ihre
Bedeutung für den Kohlehydratstoffwechsel bei
Diabetes und für die Insulinbehandlung
Klin. Wschr. 8, 1110-1113 (1929)
- 21 FRÖHLICH, FR. W.:
Über die rhythmische Natur der Lebensvorgänge
Zschr. allg. Physiol., Jena, 13, 1-48 (1911)
- 22 GERRITZEN, F.:
Rhythmic function of human liver
Acta med. Scand., Supp. 108, 121-131 (1940)
- 23 GERRITZEN, F.:
Der 24-Stundenrhythmus in der Diurese
Dtsch. med. Wschr. 64, 746-748 (1938)
- 24 GLADTKE, E.:
Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie
Aerztl. Lab. 10, 16-22 (1964)

- 25 GLADTKE, E.:
Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie
Aerztl. Lab. 10, 47-53 (1964)
- 26 GLADTKE, E.:
Pharmakokinetische Prüfung der Vollständigkeit
der Absorption nach Dost
Antibiot. et Chemother. 12, 159-169 (1964)
- 27 GLADTKE, E., H. BÜTTNER und D. STAMM:
Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie
Zschr. klin. Chem. 3, 61-64 (1965)
- 28 GLADTKE, E., H. RIND und F. H. DOST:
Die Bestimmung der Absorptionsrate nach dem
Dost'schen Verfahren am Beispiel der intestinalen
Eisenaufnahme beim Kind
Helvet. paediatr. acta Vol. 19, Fasc. 6, 566-570 (1964)
- 29 GLADTKE, E. und H. RIND:
Die Serumeisenkonzentration bei reifen und
unreifen Kindern
Klin. Wschr. 44, 88-90 (1966)
- 30 GLADTKE, E. und H. RIND:
Untersuchungen zur Eisentherapie im Kindesalter
Dtsch. med. Wschr. 91, 1547-1552 (1966)
- 31 GLADTKE, E. und A. SCHOLZ:
Kinetische Untersuchungen mit radioaktivem
(Fe⁵⁹)- und nichtaktivem (Fe⁵⁶) Eisen im Serum
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70, 390-393 (1964)
- 32 GOLLWITZER-MEIER, KL. und CHR. KROETZ:
Über den Blutchemismus im Schlaf
Biochem. Zschr. 154, 82-89 (1924)

- 33 HALBERG, FR.:
Some physiological and clinical aspects of
24-hour periodicity
Lancet, London, 73, 20-32 (1953)
- 34 HALBERG, FR.:
Circadian (about twenty-four-hour) rhythms in
experimental medicine
Proc. Roy. Soc. Med., London, 56, 253-257 (1963)
- 35 HAMILTON, L. D., C. J. GUBLER, G. E. CARTWRIGHT
and M. M. WINTROBE:
Diurnal variation in the plasma iron level of man
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y., 75, 65-68 (1950)
- 36 HEILIG, R. und H. HOFF:
Schlafstudien
Klin. Wschr. 4, 2194-2198 (1925)
- 37 HEILMEYER, L. und K. PLÖTNER:
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit
Fischer-Verlag, Jena, 1937
- 38 HELLBRÜGGE, TH., J. LANGE und J. RUTENFRANZ:
Über die Entwicklung von tagesperiodischen
Veränderungen der Pulsfrequenz im Kindesalter
Zschr. Kinderhk. 78, 703-722 (1956)
- 39 HELLBRÜGGE, TH., J. LANGE und J. RUTENFRANZ:
Schlafen und Wachen in der kindlichen Entwicklung
(Untersuchungen über die zeitlichen und tages-
zeitlichen Verschiebungen des Schlafes)
Beih. Arch. Kinderhk. 39 (1959)
- 40 HEMMELER, G.:
Nouvelles recherches sur le métabolisme du fer.
Les oscillations du fer sérique dans la journée.
Helvet. med. acta 11, 201-207 (1944)

- 41 HENNING, G. A.:
Rhythmen beherrschen das Leben
Die Zeit, Nr. 3, Welt im Wandel, 38 (1967)
- 42 HENNING, N. und L. NORPOTH:
Untersuchungen über die sekretorische Funktion
des Magens während des nächtlichen Schlafes
Arch. Verdauungs.Krkh. 53, 64-87 (1933)
- 43 HOLMGREN, H. and B. NAUMANN:
Oxygen consumption of liver, kidneys and pancreas
at different times during 24 hours
Acta med. Scand. 128, 326-337 (1947)
- 44 HOLMGREN, H.:
Beitrag zur Kenntnis von der Leberfunktion
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig,
24, 632-642 (1931)
- 45 HOLMGREN, H.:
Beitrag zur Kenntnis der Funktion der Leber.
Das Verhältnis von Glykogen, Fett und
Sekretgranula zueinander
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig,
32, 306-332 (1933)
- 46 HOLMQUIST, A. G.:
Beitrag zur Kenntnis der 24-stündigen Rhythmik der Leber
Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig, 25, 30-43 (1931)
- 47 HOLMQUIST, A. G.:
Tägliche cyclische Schwankungen im Calciumgehalt
des Blutes bei Menschen und Kaninchen
Zschr. exper. Med. 93, 370-377 (1934)
- 48 HØYER, K.:
Physiologic variations in the iron content of
human blood serum; Part I and II
Acta med. Scand. 119, 562-585 (1944)

- 49 JORES, A.:
Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik
des Menschen
Erg. inn. Med. 48, 574-629 (1935)
- 50 JORES, A.:
Periodizität beim Menschen
Studium generale, 2, 82-85 (1949)
- 51 LANGE, H. und J. SCHLOSS:
Über das Verhalten des Blutzuckers in der
Nacht und in den Morgenstunden
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 139, 274-289 (1929)
- 52 MACH, E.:
Erkenntnis und Irrtum
Barth-Verlag, Leipzig, 1906
- 53 MAURER, L.:
Serumeisen-Tageskurven bei Kindern
Zschr. Kinderhk. 70, 527-534 (1952)
- 54 MENZEL, W.:
Der 24-Stunden-Rhythmus des menschlichen
Blutkreislaufes
Erg. inn. Med. 61, 1-53 (1942)
- 55 MENZEL, W.:
Zum Wesen der Tagesrhythmik
Aerztl. Wschr. 1/2, 705-715 (1947)
- 56 MENZEL, W.:
Über den heutigen Stand der Rhythmenlehre
in bezug auf die Medizin
Zschr. Altersforsch. 6, 26-37 (1952)

- 57 MENZEL, W.:
Über den heutigen Stand der Rhythmenlehre
in bezug auf die Medizin
Zschr. Altersforsch. 6, 104-121 (1952)
- 58 MENZEL, W.:
Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit
Schwabe-Verlag, Basel, 1962
- 59 MOORE, C. V., V. MINNICH and J. WELCH:
Studies in iron transportation and metabolism.
III. The normal fluctuations of serum and
"easily split-off" blood iron in individual subjects
J. Clin. Invest. 18, 543-552 (1939)
- 60 POHL, H.:
Die circadiane Periodik und ihre Bedeutung
für die Medizin
Fortschr. Med. 85, 257-258 (1967)
- 61 RIND, H., E. GLADTKE und F. H. DOST:
Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel des
Kindes ohne Anwendung radioaktiver Isotope
Dtsch. med. Wschr. 90, 1124-1127 (1965)
- 62 RUCKSTUHL, H.:
Die Beeinflussung des Serumeisenspiegels bei
verschiedenen Formen von Eisenmangelanämien
durch Ferro-Calcium "Sandoz"
Schweiz. med. Wschr. 75, 1005-1011 (1945)
- 63 SCHÄFER, K. H.:
Eisenstoffwechsel
Mschr. Kinderhk. 97, 142-150 (1949)
- 64 SCHÄFER, K. H.:
Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus
Erg. inn. Med. 4, 706-805 (1953)

- 65 SCHÄFER, K. H. und I. BOENECKE:
Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsels
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig,
207, 666-687 (1949)
- 66 SCHÄFER, K. H. und I. BOENECKE:
Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsels
Klin. Wschr. 27, 177-178 (1949)
- 67 SCHLAPHOFF, D., F. A. JOHNSTON and E. D. BOROUGHS:
Serum iron levels of adolescent girls and the
diurnal variation of serum iron and hemoglobine
Arch. Biochem. 28, 165-173 (1950)
- 68 SCHWARTZ, E. and R. L. BAEHNER:
Diurnal variation of serum iron in infants and children
Acta paediat. Scand. 57, 433-435 (1968)
- 69 SPECK, B.:
Die diurnale Schwankung des Serumeisens und der
latenten Eisenbindungskapazität beim normalen
Erwachsenen
Helvet. med. acta, Suppl. 47, 140 (1967)
- 70 STAMM, D.:
Tagesschwankungen der Normalbereiche
diagnostisch wichtiger Blutbestandteile
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 73, 982-989 (1967)
- 71 THEDERING jr., F.:
Zur vegetativen Steuerung des Serumeisens
Klin. Wschr. 27, 496-501 (1949)
- 72 VAHLQUIST, B. C.:
Das Serumeisen
Acta paediat. Uppsala, 28, Suppl. 5, 1-374 (1941)

73 WETZEL, U.:

Untersuchungen über das Eisen im menschlichen Serum
Zschr. exper. Med. 111, 320-351 (1942)

L e b e n s l a u f

Am 4. 11. 1938 wurde ich als Sohn des Regierungsinspektors Gerhard Werner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Repp, in Langenhagen/Hannover geboren. Mein Vater fiel am 21. 4. 1941. Wir übersiedelten nach Grünberg (Oberhessen). Ich besuchte die Volksschule und von Ostern bis Herbst 1949 das Realgymnasium in Grünberg. Im August 1949 schloß meine Mutter eine zweite Ehe mit Dr. jur. Karl Ludwig Müller und verzog nach Gießen. Hier war ich seit Herbst 1949 Schüler des Alten Realgymnasiums, der heutigen Herderschule, und legte am 26. 2. 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1959 nahm ich das Studium der Medizin an der Justus Liebig-Universität Gießen auf. Nach Vorphysikum und ärztlicher Vorprüfung (1962) ging ich im zweiten klinischen Semester nach Innsbruck. Im Sommersemester 1963 war ich an der Christian Albrechts-Universität Kiel immatrikuliert. Zum folgenden Wintersemester 1963/64 kehrte ich zur Justus Liebig-Universität Gießen zurück und beendete das Medizinstudium nach weiteren drei Semestern im Juli 1965 mit dem Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an folgenden Stellen: September 1965 bis März 1966 Albert Jesionek Krankenhaus Gießen, April 1966 bis Januar 1967 Universitäts-Kinderklinik Gießen, Februar 1967 bis Mai 1967 Universitäts-Frauenklinik Gießen, September 1967 bis Februar 1968 Medizinische Klinik der Justus Liebig-Universität Gießen und Mai 1968 bis August 1968 Chirurgische Abteilung des Stadt-Krankenhauses Berlin-Wannsee. Am 10. 10. 1968 erhielt ich vom Hessischen Minister für Arbeit, Volkswohlfahrt und Gesundheitswesen die Bestallung (Vollapprobation) als Arzt.

Seit Oktober 1968 bin ich an der Universitäts-Frauenklinik Gießen tätig, um Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe zu werden und um wissenschaftlich zu arbeiten.

Ich bin seit Januar 1967 mit Gerlinde Werner, geb. Kraus, verheiratet.

